

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ЖДАНОВА ОЛЬГА АЛЕКСАНДРОВНА

**Физическое развитие детей при заболеваниях почек
с учетом проводимой фармакотерапии**

14.01.08 – педиатрия

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук,
профессор Настаушева Т. Л.,
доктор медицинских наук,
профессор Батищева Г. А.

Воронеж – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

	стр.
ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	19
1.1. Физическое развитие детей и методы его оценки	19
1.2. Физическое развитие детей при заболеваниях почек	30
1.3. Антибактериальная терапия инфекции мочевыводящих путей у детей: роль бактериологического мониторинга и современные аспекты резистентности микрофлоры мочи	37
1.4. Глюкокортикостероидная терапия нефротического синдрома у детей и ее побочные эффекты	45
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	61
2.1. Общая характеристика детей 1 и 2 групп здоровья	61
2.2. Характеристика пациентов с рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей	65
2.3. Общая характеристика и методы оценки данных мониторинга флоры мочи у детей с инфекцией мочевыводящих путей	69
2.4. Характеристика пациентов с нефротическим синдромом	74
2.5. Методы оценки физического развития детей	79
2.6. Методы расчета нормативов физического развития детей	82
2.7. Методы статистической обработки результатов исследования	83
ГЛАВА 3. НОРМАТИВЫ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ	85
3.1. Современные нормативы физического развития детей Воронежской области	85
3.2. Сравнительная характеристика нормативов физического развития детей Воронежской области и стандартов Всемирной организации здравоохранения	91

3.3. Возрастные особенности нормативов физического развития детей Воронежской области	97
3.4. Территориальные особенности нормативов физического развития детей Воронежской области	103
3.5. Сравнительная характеристика нормативов физического развития детей Воронежской области 2011-2014 и 1997-1999 годов	107
ГЛАВА 4. ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ИНФЕКЦИЕЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ	121
4.1. Физическое развитие детей с рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей с учетом возраста	121
4.2. Физическое развитие детей с рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей на фоне врожденных аномалий развития почек и мочевых путей	128
4.3. Физическое развитие детей с рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей в различные периоды заболевания	132
4.4. Особенности течения рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей у пациентов с нарушениями физического развития	136
ГЛАВА 5. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ И РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ	142
5.1. Характеристика микрофлоры мочи при инфекции мочевыводящих путей у детей различного возраста	142
5.2. Динамика изменений микрофлоры мочи у детей с инфекцией мочевыводящих путей за период с 2000 по 2015 год	150
5.3. Сравнительная характеристика антибиотикорезистентности возбудителей инфекции мочевыводящих путей у детей в 2003 и 2015 годах	156
5.4. Особенности микрофлоры мочи у детей в различные периоды	

заболевания и на фоне врожденных аномалий развития почек и мочевых путей	166
5.5. Обоснование выбора антибактериальной терапии у детей с инфекцией мочевыводящих путей	169
ГЛАВА 6. ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ	173
6.1. Физическое развитие детей в дебюте нефротического синдрома	173
6.2. Физическое развитие детей с нефротическим синдромом с учетом глюкокортикостероидной терапии	177
6.3. Связь показателей физического развития детей с нефротическим синдромом с глюкокортикостероидной терапией	189
ГЛАВА 7. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ	199
7.1. Эффективность терапии дебюта идиопатического нефротического синдрома у детей Воронежской области	199
7.2. Побочные эффекты глюкокортикостероидной терапии нефротического синдрома у детей	207
7.3. Раннее выявление осложнений глюкокортикостероидной терапии при нефротическом синдроме у детей	212
ГЛАВА 8. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ	227
8.1. Обсуждение результатов исследований физического развития здоровых детей Воронежской области	227
8.2. Анализ результатов исследований физического развития детей с рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей	234
8.3. Оценка результатов исследований микробиологического мониторинга у детей с инфекцией мочевыводящих путей	239

8.4. Анализ результатов исследований физического развития детей с нефротическим синдромом	244
8.5. Обсуждение результатов исследований эффективности и безопасности глюкокортикостероидной терапии у детей с нефротическим синдромом	247
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	254
ВЫВОДЫ	257
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	259
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	261
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Нормативы физического развития детей Воронежской области	296
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Карты исследования физического развития детей ...	320

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Выявление закономерностей роста и развития детей является важным направлением педиатрии [7, 69]. Для оценки состояния здоровья ребенка необходимо правильно оценить его физическое развитие. Чем значительнее выявленные отклонения, тем больше вероятность наличия у пациента функциональных нарушений или хронических заболеваний [5, 7, 54].

Для выявления нарушений в физическом развитии детей необходимо проводить сравнение полученных показателей с нормативными данными. В качестве нормативов физического развития детей могут использоваться международные, российские или региональные стандарты и нормативы физического развития. В многочисленных отечественных и зарубежных публикациях подчеркивается необходимость разработки и использования региональных нормативов физического развития [37, 73, 112, 244, 245, 328]. Существуют статистически значимые различия антропометрических данных у детей, проживающих в городе и селе в одной и той же местности, между детьми разной национальности, живущими в одном и том же населенном пункте [3, 24, 32, 125]. Региональные справочные материалы физического развития необходимы для решения множества прикладных и научных задач, начиная от определения размера мебели и одежды, до анализа влияния социально-экономических условий и окружающей среды на формирование различных заболеваний и проведения целевых программ по улучшению состояния здоровья детского населения [27, 114, 113, 107]. В настоящее время, в связи с отсутствием современных справочных таблиц, физическое развитие детей оценивается по данным 10-15 летней давности, что часто ведет к диагностическим ошибкам [7].

Согласно существующим рекомендациям, нормативы физического развития требуют регулярного, не реже, чем 1 раз в 5-10 лет, пересмотра [7]. В настоящее время состояние здоровья и показатели физического развития

детей отличаются от характеристик 15-летней давности [6]. Во всем мире обсуждается проблема увеличения распространенности ожирения, в том числе у детей [66, 87, 109, 281, 325].

Рост детей также претерпевает изменения. По данным исследований, проведенных в различных российских регионах, происходит увеличение длины тела детей (акселерация) [69, 113, 115]. Есть данные российских авторов и о децелерации, то есть уменьшении показателей длины тела детей с течением времени [120].

Показатели физического развития важны не только как параметры оценки уровня здоровья детей, но и как факторы, влияющие на развитие и прогрессирование хронических заболеваний, в частности, заболеваний почек [48, 102, 108]. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что значения индекса массы тела более 25 кг/м^2 ассоциируются с нарастанием риска развития терминальной почечной недостаточности при длительном наблюдении у молодых людей, даже при отсутствии у них специфической почечной патологии, артериальной гипертензии и сахарного диабета [55]. Обсуждается вопрос об изменениях длины, массы тела и индекса массы тела (ИМТ) у пациентов на диализной терапии [249, 284].

Среди заболеваний почек часто встречается инфекция мочевыводящих путей (ИМВП), которая может иметь рецидивирующее течение на фоне врожденных аномалий развития почек и мочевых путей [25, 34, 36]. Для предотвращения осложнений заболевания и достижения стойкой ремиссии необходима рациональная антимикробная терапия [34, 121]. Выбор препаратов для лечения инфекции мочевыводящих путей на начальном этапе является эмпирическим и должен учитывать общемировые тенденции антибиотикорезистентности, например, появление *Klebsiella spp.*, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра действия. В то же время, для разработки локальных (внутрибольничных, региональных) лекарственных формуляров антимикробных препаратов и выбора стартовой терапии для конкретного больного необходимо ориентироваться на данные

локального микробиологического мониторинга флоры мочи и ее антибиотикорезистентности [35, 94]. Видовой состав микрофлоры мочи отличается не только в различных регионах и лечебных учреждениях. На него могут влиять возраст ребенка, особенности его физического развития, наличие или отсутствие врожденных аномалий развития почек и мочевых путей, предшествующее лечение. Все это необходимо учитывать при планировании антибактериальной терапии у детей [98].

Нефротический синдром (НС), встречается реже ИМВП, однако требует назначения системной терапии глюкокортикостероидами (ГКС) в высоких дозах. Это приводит к развитию неблагоприятных побочных реакций (НПР), включая ожирение, нарушение толерантности к глюкозе и стероидный диабет, остеопороз, язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, панкреатит [101, 136, 262]. Побочные эффекты ГКС терапии зависят не только от дозы и длительности лечения, но и от особенностей пациента [101, 233]. В лечении нефротического синдрома у детей остается важным вопрос изменения физического развития на фоне глюкокортикостероидной терапии, раннего выявления и предупреждения осложнений приема глюкокортикостероидов.

Таким образом, выявление особенностей физического развития детей при заболеваниях почек с учетом региональных нормативов, аспектов антибактериальной терапии инфекции мочевыводящих путей и глюкокортикостероидной терапии нефротического синдрома является актуальной проблемой педиатрии и клинической фармакологии.

Степень разработанности темы

В различных российских регионах разрабатываются и внедряются региональные справочные материалы физического развития детей и подростков, позволяющие выявлять отклонения в развитии детей уже на ранних стадиях, сформировать группы детей, требующие дальнейшего динамического наблюдения за состоянием здоровья [22, 27, 58, 107, 112, 113]. В Воронежской области крупномасштабное исследование физического

развития с вовлечением свыше 10000 детей в возрасте от 1 года до 15 лет было выполнено в 1997-1999 гг. Это позволило разработать половозрастные центильные таблицы длины, массы тела и индекса массы тела (ИМТ) [75, 81]. За прошедшие годы поменялись социально-экономические условия, что могло привести к изменениям физического развития детей. Необходимы современные нормативы физического развития детей для решения различных задач практического здравоохранения региона.

В проводимых ранее исследованиях установлены отклонения в физическом развитии у детей с врожденными аномалиями почек и мочевых путей, в частности с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР) [98]. Выявлено изменение длины тела у девочек с пиелонефритом [124], однако сравнительное исследование физического развития у детей с различными врожденными аномалиями почек и мочевых путей ранее не проводилось.

Изучение микробиологического мониторинга флоры мочи и ее антибиотикорезистентности в нашем регионе ранее выполнены в 2003 и 2009 годах [94, 122]. За прошедшее время накоплены данные об изменениях структуры микрофлоры мочи [21, 36]. Для оптимизации тактики ведения детей с инфекцией мочевыводящих путей на современном этапе необходимо изучить особенности микробного спектра мочи и разработать региональный лекарственный формуляр антибактериальной терапии.

Известны многочисленные побочные эффекты глюкокортикостероидной терапии, в том числе у детей с нефротическим синдромом, особенно часто рецидивирующим и стероидзависимым [137, 138, 262]. Обсуждается вопрос об изменениях длины и массы тела детей на глюкокортикостероидной терапии [253, 292]. В доступной литературе нет четких данных о сроках нормализации массы тела детей по окончании кортикостероидной терапии, об отсроченных побочных эффектах ГКС у детей с нечасто рецидивирующим нефротическим синдромом. Необходимо определить показатели, которые на начальных этапах терапии могут служить маркерами неблагоприятного побочного действия глюкокортикоидов на

организм ребенка, в том числе на его физическое развитие. Анализ изменений показателей физического развития детей с заболеваниями почек даст возможность для оценки их прогностического значения и коррекции лечебных мероприятий.

Цель исследования – оптимизация оценки физического развития и фармакотерапии при заболеваниях почек у детей.

Задачи исследования:

1. Разработать региональные нормативные показатели физического развития на основе изучения длины и массы тела детей 1-2 группы здоровья с использованием LMS-метода Всемирной организации здравоохранения.

2. Изучить возрастные и территориальные особенности нормативов физического развития детей Воронежской области, динамику их изменения с 1997-1999 годов.

3. Определить особенности физического развития детей и подростков с заболеваниями почек негломерулярной (инфекция мочевыводящих путей) и гломерулярной (нефротический синдром) этиологии.

4. Оптимизировать антибактериальную терапию инфекции мочевыводящих путей у детей Воронежской области с учетом показателей физического развития и данных локального микробиологического мониторинга.

5. Изучить особенности клинического течения нефротического синдрома у детей различного возраста.

6. Оценить частоту и характеристику побочных эффектов глюкокортикостероидной терапии у детей с нефротическим синдромом.

7. Разработать рекомендации для ранней диагностики побочных эффектов глюкокортикостероидной терапии детей с идиопатическим нефротическим синдромом на основе новых интегральных показателей.

Научная новизна исследования. Впервые проведено изучение показателей физического развития (длина тела, масса тела, ИМТ) у репрезентативной выборки детей и подростков Воронежской области 1 и 2

групп здоровья в возрасте от 1 года до 18 лет с использованием LMS-метода и расчетом Z-оценок по методике ВОЗ. Созданы региональные центильные таблицы и справочные диаграммы длины и массы тела детей с учетом возраста и пола, имеется база данных физического развития здоровых детей и подростков Воронежской области (свидетельство о государственной регистрации № 2015621616 от 30.10.2015). Разработана программа для ЭВМ, предназначенная для оценки уровня физического развития ребенка на основе региональных нормативов физического развития (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Оценка отклонений индивидуального уровня физического развития с использованием платформы ANDROID 5.0» № 2017617856 от 14.07.2017).

Выполнено сравнение показателей физического развития детей Воронежской области со стандартами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и региональными справочными показателями физического развития 1997-1999 гг. Показано, что проживание в городе для школьников является фактором, предрасполагающим к развитию избытка массы тела. Выделены две группы риска нарушений физического развития у детей 1 и 2 группы здоровья, включающие детей раннего возраста (1-4 года) с риском развития избытка массы тела и ожирения и девочек-подростков (15-18 лет) с риском развития недостатка массы тела.

Выявлены отличия показателей физического развития детей с ИМВП и детей 1 и 2 групп здоровья Воронежской области, предрасполагающие к рецидивированию ИМВП у детей, включая избыток массы тела и высокие показатели роста. Совместно с сотрудниками кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии разработана база данных для регистрации и анализа данных об особенностях физического развития, клинико-лабораторных показателях, терапии детей с хронической болезнью почек (свидетельство о государственной регистрации базы данных «Хроническая болезнь почек у детей Воронежской области» № 2015621811 от 23.12.2015).

Для создания лекарственного формуляра стартовой антибактериальной терапии ИМВП у детей выполнен анализ бактериологического мониторинга структуры и антибиотикорезистентности микрофлоры мочи с учетом возраста, пола ребенка, особенностей физического развития, наличия или отсутствия врожденных аномалий развития почек и мочевых путей при первичном и повторном обращении за медицинской помощью.

Проведено сравнение показателей физического развития детей с нефротическим синдромом в дебюте заболевания с региональными нормативами физического развития. Впервые получены уравнения регрессии и диаграммы зависимости скорости роста и прибавки массы тела детей с нефротическим синдромом от полученной дозы преднизолона.

Выполнен анализ частоты встречаемости различных вариантов течения нефротического синдрома в зависимости от возраста ребенка и вида терапии. Установлено, что у детей с дебютом заболевания в возрасте младше 3 лет чаще наблюдался стероидзависимый вариант (СЗ) стероидчувствительного нефротического синдрома (СЧНС), а у детей с дебютом заболевания в возрасте старше 10 лет – стероидрезистентный нефротический синдром (СРНС).

Выполнен анализ частоты и структуры неблагоприятных побочных реакций (НПР) при терапии глюкокортикостероидами у детей с различными вариантами течения стероидчувствительного нефротического синдрома. Впервые разработаны новые интегральные показатели для выявления ранних проявлений побочного действия ГКС у пациентов с нефротическим синдромом на основе изменения индекса массы тела, данных клинического и биохимического анализов крови – индекс метаболических реакций («Способ раннего выявления метаболических проявлений побочного действия кортикостероидов при нефротическом синдроме у детей», патент 2 633 591(13) С1, опубликован 13.10.2017, бюллетень № 29) и лейкоцитарно-моноцитарный индекс («Способ раннего выявления иммунологических проявлений побочного действия кортикостероидов при нефротическом

синдроме у детей», патент 2 633 592(13) С1, опубликован 13.10.2017, бюллетень № 29).

Теоретическая и практическая значимость работы. Созданы региональные нормативы длины и массы тела детей 1 и 2 групп здоровья в возрасте от 1 года до 18 лет, проживающих на территории Воронежской области. С использованием предложенного ВОЗ метода LMS получены модели длины тела и массы тела девочек и мальчиков, на основе которых построены возрастные зависимости перцентильных значений длины и массы тела мальчиков и девочек для каждого года жизни. Разработанные нормативы предназначены для использования в практике педиатра, нефролога и врачей других специальностей для оценки физического развития здоровых детей и пациентов с заболеваниями почек.

Выделены группы риска нарушений физического развития среди здоровых детей Воронежской области, требующие контроля: дети в возрасте 1-4 лет и городские школьники в связи с риском развития избытка массы тела и ожирения, девочки 15-18 лет в связи с риском развития недостатка массы тела.

Определены возрастные особенности длины и массы тела, являющиеся факторами риска рецидивирования инфекции мочевыводящих путей у детей региона. У мальчиков с рецидивами ИМВП в возрасте 5-10 лет необходимо проводить профилактику развития избыточной массы тела и ожирения. Стартовую антибактериальную терапию ИМВП у детей рекомендовано проводить с использованием разработанного лекарственного формуляра, учитывающего возраст ребенка, особенности физического развития, наличие или отсутствие врожденных аномалий развития почек и мочевых путей.

Предложены регрессионные модели зависимости изменений длины и массы тела детей от принимаемой ребенком дозы преднизолона, позволяющие прогнозировать изменение длины тела и массы тела детей на фоне глюкокортикостероидной терапии.

Выявлены маркеры неблагоприятного побочного действия глюкокортикостероидов при терапии нефротического синдрома у детей с разработкой новых интегральных индексов для раннего выявления осложнений.

Методология и методы диссертационного исследования. Для построения региональных нормативов использован подход, рекомендованный ВОЗ, с построением LMS-моделей. Показатели физического развития детей с заболеваниями почек оценивались путем расчета Z-оценок с использованием стандартов физического развития ВОЗ (WHO AnthroPlus) и разработанных региональных нормативов физического развития.

Интерпретацию результатов бактериологического исследования и определение чувствительности выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам проводили в соответствии с действующими рекомендациями. Связь показателей физического развития с полученной дозой глюкокортикостероидов определяли методом регрессионного анализа.

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.

Личный вклад автора состоит в определении цели и программы научного исследования, проведения анализа отечественных и зарубежных источников литературы по изучаемой проблеме. На основании анализа литературных данных выдвинуты рабочие гипотезы о возможных методах оценки безопасности фармакотерапии.

Под руководством и при участии автора выполнены исследования физического развития здоровых детей и подростков Воронежской области. Проведены организация исследования, работа с архивными медицинскими документами, аналитическое исследование медицинских карт амбулаторных и стационарных больных, сбор катamnестических сведений и клиническое обследование пациентов, статистическая обработка и анализ результатов исследования, формирование выводов и практических рекомендаций.

Лично автором создана, обработана и проанализирована компьютерная база данных физического развития здоровых детей и подростков, проживающих на территории Воронежской области, принято участие в создании базы данных детей с хронической болезнью почек региона совместно с сотрудниками кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии.

В опубликованных работах, выполненных в соавторстве, автор участвовала в разработке дизайна и протокола исследования, лично проводила анализ изучаемых показателей.

Положения, выносимые на защиту:

1. Физическое развитие детей Воронежской области в 2011-2014 гг. характеризуется более высокими значениями длины и массы тела детей большинства возрастных групп по сравнению с показателями 1997-1999 гг. и стандартами ВОЗ.

2. Избыток массы тела и ожирение у мальчиков 5-10 лет и высокий рост у девочек старше 10 лет являются факторами, осложняющими течение инфекции мочевыводящих путей.

3. При первом эпизоде инфекции мочевыводящих путей у детей препаратом выбора является амоксициллин/клавуланат, к которому сохраняется чувствительность *Escherichia coli* на уровне 94%. В терапии рецидивов заболевания необходимо учитывать увеличение выделения *Klebsiella pneumoniae* на 10,7%, *Enterococcus faecalis* на 14,2% и рост носительства бета-лактамаз расширенного спектра у *Escherichia coli* на 15%.

4. Суточная доза преднизолона 0,5 мг/кг и более, принимаемая детьми с идиопатическим нефротическим синдромом в течение 1,5-2 месяцев, приводит к замедлению скорости роста и увеличению прибавки массы тела детей.

5. Для раннего выявления побочного действия глюкокортикостероидов у детей с нефротическим синдромом через 2 недели фармакотерапии определяются новые интегральные показатели – индекс метаболических реакций и лейкоцитарно-моноцитарный индекс.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Научные положения и выводы диссертационного исследования обоснованы адекватно поставленным задачам, выбором групп пациентов и методов исследования, высокой методической обеспеченностью, необходимой для правильной статистической обработки полученных результатов. Все это позволило сформулировать выводы, которые определены высокой достоверностью результатов.

Теоретические положения, результаты исследования, рекомендации включены в лекционный курс и практические занятия для студентов, клинических ординаторов, врачей – клинических фармакологов на кафедрах госпитальной и поликлинической педиатрии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко Минздрава России.

Результаты исследования внедрены в практику работы отделений Воронежской областной детской клинической больницы №1.

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на Российских и Международных конгрессах, конференциях, форумах: научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы профилактической медицины», посвященной 10-летию медико-профилактического факультета ВГМА им. Н.Н. Бурденко (Воронеж, 2014), Всероссийской конференции с международным участием «Профилактическая медицина – 2014» (Санкт-Петербург, 2014), 47 Европейском конгрессе детских нефрологов (Португалия, Порту, 2014), IX

Российском Форуме с международным участием «Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний» (Санкт-Петербург, 2015), XIV Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2015), Российской конференции педиатров-нефрологов, урологов «Памяти Альберта Вазгеновича Папаяна посвящается» (Санкт-Петербург, 2016), XIX Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2016), Всероссийской научно-практической конференции «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» (Нижний Новгород, 2016), XI Международном научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, 2016), XV Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2016), XVIII Съезде педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2017), Международной конференции «Клиническая фармакология в развитии методологии персонализированной медицины» (Москва, 2017), Всероссийском совещании «Актуальные вопросы клинической фармакологии и лекарственного обеспечения» (Воронеж, 2017), XII Международном научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, 2017).

Издана монография «Проблемы безопасности глюкокортикостероидной терапии нефротического синдрома у детей и особенности фармакологической коррекции» (Воронеж, издательство «Истоки», 2017. – 128 с.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 60 печатных работ, в том числе 1 монография, 23 работы – в Российских рецензируемых научных журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертаций, 5 – в научных журналах, индексируемых базой данных Scopus, отражающих полностью содержание работы. Получено 2 свидетельства о государственной регистрации базы

данных, 2 свидетельства о регистрации изобретения (патент), 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ.

Суммарное число цитирований в РИНЦ 84. Индекс Хирша 5.

Объем и структура диссертации. Текст диссертации изложен на 325 страницах машинописного текста и состоит из введения, 8 глав, включающих обзор литературы, материалы и методы, 5 глав с описанием результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов и библиографического списка. Диссертация иллюстрирована 74 таблицами и 62 рисунками. В приложении представлены 4 таблицы и 20 рисунков, содержащих региональные нормативы и карты исследования физического развития. Библиографический список включает 340 источников, из которых 125 отечественных и 215 иностранных публикаций.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Физическое развитие детей и методы его оценки

Физическое развитие является одной из ведущих характеристик состояния здоровья детей и подростков [69, 95]. Оно включает морфологические и функциональные характеристики, отражающие динамику возрастных изменений размеров тела, внешнего облика, мышечной силы и работоспособности [7]. С физическим развитием тесно связаны моторное (двигательное) и половое развитие ребенка.

Основными параметрами физического развития являются длина тела, масса тела и расчетный показатель, отражающий соответствие массы тела имеющейся длине тела – индекс массы тела (ИМТ). С их помощью дают характеристику отклонениям физического развития детей, связанным с влиянием различных факторов, наличием хронических заболеваний и других патологических состояний [173, 299]. На показатели физического развития влияют также наследственные факторы, антропометрические данные при рождении, питание, климатические и социально-экономические условия [13, 24, 29, 90, 106, 118, 125, 220, 230].

Оценка уровня достигнутого ребенком физического развития не только используется в мониторинге социально-экономических процессов, но и играет важную роль в диагностике, терапии и прогнозировании исходов различных заболеваний [56]. Начальный период многих заболеваний детского возраста не имеет специфической симптоматики, однако отклонения физического развития, такие как замедление роста, изменение пропорций тела могут быть выявлены. Они служат критерием необходимости углубленного обследования ребенка. Простота антропометрических методов, их количественный характер, доступность автоматизации результатов измерений позволяют широко использовать полученные данные в мониторинге развития и здоровья ребенка.

Физическое развитие ребенка является результатом сочетания множества факторов и достигаемые показатели уникальны для каждого ребенка [7].

Для правильной интерпретации полученных при обследовании детей показателей длины и массы тела их сравнивают с международными или региональными нормативами [7, 52].

Нормативы показателей физического развития получают при обследовании однородных групп детского населения. Они служат объективными критериями индивидуальной и групповой оценки роста и развития [7]. Популяция детей для исследования подбирается с учетом географических, этнических, социальных, биогенных, экологических и других факторов. Существует важное различие между понятиями «справочные» (нормативные) и «стандартные» показатели. Справочные показатели описывают изменения, возникающие внутри определенной выборки детей. Стандартные показатели характеризуют вариации, являющиеся нормальными, оптимальными, тем самым включая понятие нормы или желаемой цели. Стандартные показатели представляют собой эталон и позволяют получить оценки здоровья индивидуумов или популяции в целом. Справочные показатели отражают только особенности выбранной популяции детей, которая может иметь некоторую патологию или определенный социально-экономический статус [159].

На практике различия между стандартными и нормативными (справочными) показателями часто четко не выражены. Большинство стандартных показателей получено из справочных показателей, и в мировой практике многоцентровое исследование Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1997-2003 годов – единственный пример разработки действительно стандартных показателей [181, 333]. Данное исследование включало 8440 детей из различных географических регионов (Бразилия, Гана, Индия, Норвегия, Оман, Соединенные Штаты Америки), проживающих в социально-экономических условиях, благоприятных для их роста и развития

[315]. Для построения диаграмм длины, массы и ИМТ эксперты ВОЗ детально рассматривали существующие методы статистической обработки данных, чтобы создать модели, лучше всего подходящие к полученным результатам [174, 203]. Исследование показало, что дети раннего возраста растут аналогично во всех основных регионах мира при соблюдении необходимых социальных условий и грудном вскармливании [333]. Единый стандарт роста и развития детей в возрасте от рождения до 5 лет (WHO Child Growth Standards) может описывать универсальные модели развития детей, несмотря на существующие различия между этническими группами [100, 334].

Методологический подход, используемый при разработке стандартов ВОЗ для детей раннего возраста, положен в основу составления нормативов физического развития детей 5-19 лет (WHO Reference 2007), но полученные стандарты имеют отдельные недостатки, особенно в оценке ожирения [159]. Нормативные значения массы тела для возраста представлены в стандартах ВОЗ только для детей до 10 лет, необходима дальнейшая разработка стандартных показателей для применения в клинических целях и в области общественного здравоохранения [159].

Для удобства вычисления экспертами ВОЗ разработана компьютерная программа ANTHRO Plus [332]. К апрелю 2011 года, предложенные ВОЗ стандарты роста и развития детей, одобрили 125 стран мира [79, 172, 263, 324, 328]. Использование стандартов ВОЗ для оценки физического развития детей в регионах России представлено во многих исследованиях [86, 89, 116].

Наряду с едиными международными стандартами, предложенными ВОЗ, во многих странах и регионах нашей страны разрабатываются региональные нормативы физического развития [10, 27, 54, 112, 168-171, 215, 244, 245]. Они не содержат таких стандартизированных подходов к выборке детей, которые применялись в исследовании ВОЗ [258]. Результаты изучения физического развития детей в региональной популяции правильнее считать справочными (нормативными) материалами. Аналогичные исследования выполнены в

Научно-исследовательском институте гигиены и охраны здоровья детей и подростков (Москва), различных регионах России [3, 99, 113].

В Воронежской области физическое развитие детей от 1 года до 15 лет изучено в 1997-1999 годах, исследование включало более 10000 детей из города Воронежа и районов Воронежской области [33, 75]. К критериям исключения относилось наличие хронической патологии, влияющей на физическое развитие ребенка, при этом грудное или искусственное питание ребенка, здоровье матери, социальный статус семьи не учитывались. Полученные данные центильного распределения длины и массы тела детей относились к региональным нормативам физического развития [28]. Необходимость разработки региональных справочных материалов обусловлена влиянием различных климатических, социальных условий на физическое развитие детей [37, 45, 125].

Антропометрические параметры детской популяции меняются и с течением времени. Для правильной интерпретации полученных данных физического развития детей их необходимо сравнивать со стандартами или справочными материалами не более чем 10-летней давности. Пересмотр нормативных материалов физического развития детей необходимо проводить каждые 5-10 лет [7]. Использование унифицированных методик позволяет сопоставить результаты отдельных наблюдений, полученные различными авторами [7]. Исследования, проведенные в одном и том же регионе в динамике с одинаковыми методологическими подходами способны выявить тенденции децелерации или акселерации, отражающие благополучие или неблагополучие отдельных социальных групп или нации в целом. Так, результаты исследований физического развития детей Москвы, Нижнего Новгорода, Новосибирска, проведенные в текущем десятилетии, показали увеличение длины и массы тела детей отдельных возрастных групп, по сравнению с их сверстниками прошлых лет [54, 74, 115].

На протяжении последних десятилетий обсуждается вопрос использования общих или региональных стандартов [37]. Сравнительный анализ результатов оценки развития детей с использованием разных стандартов показал их сопоставимую чувствительность для выявления групп детей с отклонениями в физическом развитии [45]. Большинство детей, которых оценивали по разным стандартам, имели нормальное физическое развитие. Но доля таких детей будет выше по региональному стандарту [45]. Региональные нормативы предпочтительнее использовать для проведения антропометрического скрининга и выявления детей с отклонениями в физическом развитии. Международный стандарт нужен для сравнительного анализа показателей, полученных при обследовании детей разных регионов, стран, социально-экономических групп и коллективов [45, 340].

Несмотря на активное использование стандартов, разработанных ВОЗ, для России с ее обширными пространствами и многонациональным составом построение региональных справочников является актуальным, как и их постоянный пересмотр.

Нормативы физического развития создаются на основе данных выборки из некоторой базисной группы населения. Существует два метода представления справочных показателей физического развития [97]:

- сигмальный (или метод стандартных отклонений),
- центильный.

Представление показателей в виде среднего значения и стандартного отклонения основывается на предположении, что описываемые данные имеют нормальное распределение и характеризуются выборочным средним значением (средним арифметическим) – M и средним квадратичным отклонением (стандартным отклонением) – σ (сигма). Представление $M \pm \sigma$ при совпадении выборочного с теоретическим нормальным распределением однозначно, полно и компактно описывает выборку. Основания для применения сигмального подхода предложены А. Кетле, который указывал, что

биологические признаки распределены нормально [205]. На практике его применение обусловлено простотой методов статистической обработки.

В Институте гигиены и охраны здоровья детей и подростков Научного центра здоровья детей Российской академии медицинских наук разработана схема оценки показателей физического развития с использованием сигмального метода. При ее использовании выделяют группы детей с физическим развитием, соответствующим «норме» (масса тела в пределах от $M-1\sigma$ до $M+2\sigma$ относительно конкретного возраста, роста и пола), с «дефицитом» массы тела (меньше $M-1\sigma$), с «избытком» массы тела (больше $M+2\sigma$) и низкорослых (длина тела меньше $M-2\sigma$) [7].

На практике распределение показателей физического развития часто отличается от нормального. Большинство исследователей указывают на выраженную правостороннюю асимметрию распределения массы тела [50]. Одно из таких исследований проведено в голодные годы, когда наблюдался недостаток массы тела. Широкое внедрение вычислительной техники позволяет воспроизводить точную форму распределения показателей [49].

Альтернатива сигмальному методу – использование центильных таблиц и коридоров [73]. Центильный метод предложен Таннером в 70-е годы XX века [308]. Центильные таблицы (или графики) определяют количественные границы показателей длины и массы тела у определенной доли или процента (центиля) детей в зависимости от возраста [7]. Например, справочное значение 90-го перцентиля указывает, что 90% популяции имеют показатель физического развития меньше этого значения. Перцентили определяют относительное положение данного значения в выборке, т.е. прямо указывают на отклонения от принятых или допустимых пределов, а также могут трактоваться как рейтинговая оценка каждого наблюдения по 100 бальной шкале. Центильный метод не ограничен характером распределения и может использоваться для оценки любых показателей. Пользоваться центильными таблицами и графиками просто и удобно, так как исключаются всякие расчеты.

В настоящее время во всем мире используется перцентильный метод оценки антропометрических и других параметров физического развития (артериального давления и других показателей).

В отечественной практике распространено применение 3-го, 10-го, 25-го, 50-го, 75-го, 90-го и 97-го перцентилей, стандарты ВОЗ включают 1-й, 3-й, 5-й, 15-й, 25-й, 50-й, 75-й, 85-й, 95-й, 97-й и 99-й перцентили [112, 334]. Промежутки между ними называют центильными коридорами. Оценка физического развития ребенка основывается на определении положения измеренного показателя в одном из центильных коридоров справочных значений ребенка того же пола и возраста [7].

В системе медицинской профилактики наибольшей информативностью обладают методики комплексной оценки физического развития, включающие определение уровня биологического развития ребенка и его морфофункционального состояния [7, 46]. При оценке физического развития по комплексной схеме можно сделать вывод о соответствии физического развития возрасту и его гармоничности [7].

К способам представления нормативов физического развития относятся [97]:

- таблицы, отражающие среднее значение и стандартное отклонение, или перцентильные значения;
- диаграммы, соответствующие определенному значению отклонения от среднего значения или перцентильных значений.

В педиатрической практике используются следующие типы таблиц и графиков, отражающих нормативы:

- значения длины, массы, индекса массы тела для каждого возраста и пола;
- значения массы тела для данного роста;
- прибавка длины тела (скорость роста)/ массы тела за определенный возрастной период.

Стандартные показатели, рекомендованные ВОЗ, включают таблицы и графики массы, длины тела и ИМТ для каждого месяца жизни мальчиков и девочек. Американский справочник (CDC, 2002) представлен для детей в возрасте от рождения до 2 лет ежемесячно, а от 2 до 17 лет на каждые полгода жизни [162, 321]. Отечественные нормативы разделяются по полу, возрастной диапазон часто составляет 1 год в младшем и среднем возрасте [112].

При проведении исследований физического развития небольших популяций детей, включающих пациентов разного возраста и пола необходимо исключить фактор неоднородности групп детей. Для этих целей применяется нормирование, когда значение показателя сравнивается с некоторым эталоном (нормой). В качестве эталона может выступать среднее значение или медиана показателя физического развития для данного возраста и пола. В результате получается относительная величина, которая безразмерна и лежит в установленных пределах, что дает возможным сопоставление неравных выборок и различных показателей.

Для приведения исследуемой величины к эталону используются два метода – представление необходимого показателя в виде величины стандартных отклонений от нормы (standard deviation score - SDS) или в виде Z-оценки (Z-score) [145].

Коэффициент стандартного отклонения (SDS) показывает, на сколько сигмальных или стандартных отклонений (CO) от среднего значения расположены анализируемые данные. Соответственно, отрицательный знак коэффициента стандартного отклонения указывает, что значение меньше стандартного среднего значения, а положительный, что больше; численное значение коэффициента показывает, во сколько раз измеренное значение отличается от стандартного среднего значения.

Учет особенностей формы распределения показателей физического развития привел к необходимости использования в расчетах CO коэффициентов LMS [171]:

- M – среднее значение показателя для ребенка данного пола и возраста,
- S – значение коэффициента вариации показателя для ребенка данного пола и возраста,
- L – значение степени трансформации полученного распределения к нормальному распределению для данного пола и возраста.

Получившаяся вследствие использования коэффициентов LMS модификация SDS известна как Z-оценка или Z-score [145]. Предложенные оценки могут быть использованы для любых показателей, независимо от распределения значений первичных измерений. Для их применения достаточно справочной модели, описываемой функциями $L(x)$, $M(x)$ и $S(x)$ или табличных значений L , M , S для каждого возраста и пола [51].

Z-оценка показывает, на сколько стандартных отклонений исследуемый показатель отличается от медианы стандартной популяции. Величина Z-оценки в стандартной популяции равна нулю, а стандартное отклонение равно 1. Если показатель ребенка будет меньше медианы стандартной популяции, то Z-оценка имеет отрицательное значение, больше медианы – положительное. Для расчета Z-оценок необходимо учитывать точный возраст ребенка (в днях или десятых долях месяца), что позволяет наблюдать за изменением антропометрических параметров в динамике. Метод расчета Z-оценок использован при построении стандартов физического развития ВОЗ [174, 182].

Оценка физического развития детей с использованием нормативов помогает выявить отклонения, которые могут быть связаны как с недостаточными, так и с избыточными значениями отдельных показателей. Особенно актуальна в последние десятилетия проблема увеличения избыточной массы тела и ожирения у детей и подростков [43, 66, 87, 157, 229, 268, 282].

Критерии избыточной массы тела и ожирения у детей определяют на основании центильных таблиц или стандартных отклонений ИМТ. Кроме длины и массы тела, они учитывают также пол и возраст ребенка [111]. При использовании центильного метода избыточную массу тела диагностируют при

значениях ИМТ от 85 до 94 перцентиля, ожирение – 95 перцентиля и более [77]. Согласно рекомендациям ВОЗ, ожирение у детей и подростков определяют при SDS ИМТ $\geq +2,0$, а избыточную массу тела от $+1,0$ до $+2,0$ SDS ИМТ. Разработанные экспертами ВОЗ стандарты ИМТ для возраста (BAZ – Body-Mass-Index-for-age-z-score) приняты за эталон сравнения без учета региональных нормативов [76, 110].

Начало ожирения часто закладывается в детском возрасте, в первые годы жизни [76, 146]. Ожирение у детей является значимым фактором риска развития ожирения у взрослых [109]. В 2014 г. опубликованы результаты мультицентрового исследования распространенности избыточной массы тела и ожирения среди детского населения, проведенного сотрудниками НИИ питания РАМН в различных регионах России с использованием программы WHO AnthroPlus. Согласно полученным данным, максимальная распространенность избыточной массы тела наблюдалась у детей 10 лет (28,9% у мальчиков и 17,6% у девочек), минимальная – в 15 лет (17 и 11,5% соответственно) [86].

Критическими периодами для возникновения ожирения у детей являются ранний детский и подростковый возраст [164]. У детей до 7 лет, особенно на первом-втором годах жизни, ожирение выявляется недостаточно часто [290]. Родители детей с избытком массы тела не воспринимают это состояние как отклонение от нормы, особенно в регионах с высокой распространенностью детского ожирения [329]. Распространенность нарушений пищевого поведения, влияющих на развитие и прогрессирование ожирения увеличивается и в подростковом возрасте: частота выявления данных поведенческих расстройств превышает 40% [96, 117].

Для ожирения, возникающего в детском и подростковом возрасте, характерно прогрессирующее течение [77, 318]. Нарушения липидного обмена и артериальная гипертензия, возникающие на фоне ожирения у детей, сохраняются в дальнейшие десятилетия жизни [84, 314, 319].

Детское ожирение оказывает не только краткосрочные, но и долгосрочные неблагоприятные последствия на физическое и психосоциальное развитие ребенка. Оно является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, поражений опорно-двигательного аппарата и других органов и систем, в том числе почек [109, 188, 297]. Ожирение приводит к развитию таких серьезных состояний и заболеваний, как инсулинорезистентность и сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, жировой гепатоз, гипертония, гиперандрогения, гинекомастия, холецистит, панкреатит [67, 327].

Детское ожирение связано с изменением уровня воспалительных и противовоспалительных цитокинов и белков в сыворотке крови, а также количества иммунных клеток и их поведение. Оно может вызывать или усугублять атопические заболевания, такие как астма, аллергия, атопический дерматит [148]. Детское ожирение может снизить ответ иммунной системы на вакцины и микроорганизмы [266].

Предложено большое число методов ведения и лечения детей с ожирением и избыточной массой тела [23, 52, 59, 194]. На сегодняшний день единственным эффективным методом коррекции избыточной массы тела и ожирения является изменение образа жизни с повышением уровня физической активности и изменением рациона питания. Персонализированное диетологическое вмешательство на основании индивидуальных метаболических показателей является безопасным методом лечения ожирения и его осложнений [59]. Уровень физической активности детей оказывает минимальное воздействие на естественное течение ожирения.

Имеются убедительные доказательства того, что последующее лечение, включая изменения образа жизни и фармакологическую терапию, может снизить сердечно-сосудистые, метаболические и почечные риски у детей и подростков, страдающих ожирением [189].

1.2. Физическое развитие детей при заболеваниях почек

Болезни почек, особенно их конечные стадии с развитием почечной недостаточности, всегда связывались с недостаточностью роста детей [202, 248]. Большинство работ, посвященных изучению физического развития при болезнях почек у детей, выполнено у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) или конечными стадиями хронической болезни почек (ХБП) [2, 132, 139]. Ряд исследователей описывает изменения физического развития у детей с другой нефрологической патологией [98, 212, 236].

Среди всех заболеваний почек чаще всего встречаются рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей (ИМВП). По данным Toffolo A. и соавт. однократно перенесенная в детстве ИМВП может не оказывать негативного влияния на последующий рост ребенка. [317]. Наиболее выраженные отклонения в физическом развитии отмечаются у пациентов с ИМВП, протекающей на фоне врожденных аномалий развития почек и мочевых путей [108]. В исследованиях, выполненных на кафедре госпитальной и поликлинической педиатрии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, выявлены задержка роста и дефицит массы тела у пациентов с рефлюксной нефропатией [70, 123]. В работе Ситниковой В.П. и соавт. обнаружена связь задержки роста и степени рефлюкса, наличия рефлюксной нефропатии [98]. Низкий ИМТ у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР) чаще встречался у девочек первых 5 лет жизни и старше 10 лет [124].

Задержка роста у детей с ПМР развивается при прогрессировании заболевания [152]. Высокая степень ПМР, наличие рефлюксной нефропатии приводит к повреждению почечной паренхимы, развитию склерозирования. Возникают канальцевые дисфункции, например, снижение концентрационной способности, потеря натрия, ацидоз. Все это нарушает рост детей, и даже после консервативного и хирургического лечения ПМР у отдельных пациентов не наступает восстановление параметров физического развития [221].

С другой стороны, нарушения физического развития могут служить фактором риска возникновения и прогрессирования болезней почек. По данным исследований, проведенных в Республике Татарстан, у девочек-подростков с дефицитом массы тела чаще встречались воспалительные заболевания органов мочевой системы [53].

На физическое развитие детей может влиять не только сам факт наличия ИМВП и прогрессирующей почечной патологии, но и проводимая фармакотерапия, в частности, повторные курсы антибиотиков [141]. Если прогрессирование почечной патологии чаще всего приводит к отставанию показателей физического развития от нормы, то увеличение отдельных параметров, в частности массы тела и ИМТ может быть следствием проводимой фармакотерапии [316].

Edmonson M.B. и соавт. оценили, связан ли длительный прием антибиотиков для профилактики рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей с увеличением массы тела детей [196]. Авторы провели рандомизированное клиническое исследование с участием 607 детей, получавших триметоприм-сульфаметоксазол или плацебо в течение 2 лет. Увеличение веса в группах детей, получавших триметоприм-сульфаметоксазол и плацебо, было сходным, не было установлено, что длительное воздействие профилактических доз препарата оказывает влияние на увеличение веса или распространенность избыточного веса или ожирения у здоровых младенцев и маленьких детей [196]. Shao X. и соавт. выявили зависимость доза-эффект между приемом антибиотиков в раннем детском возрасте и ожирением: на 7% увеличивается риск развития избытка массы тела и на 6% ожирения на каждый курс приема антибиотиков у детей [141].

Одной из причин такой взаимосвязи может быть влияние антибиотиков на состояние кишечной микробиоты, играющей ключевую роль в различных метаболических процессах организма, в том числе в формировании ожирения [140, 192, 296]. Особенно подвержена нарушениям формирующаяся

микробиота у детей раннего возраста (первых лет жизни). Нерациональное использование антибиотиков в этом возрасте может способствовать увеличению веса ребенка и развитию ожирения [192].

В тоже время, по данным Li D.K. и соавт., именно факт перенесенной инфекции во время младенчества связан с риском детского ожирения [241]. Развитие ожирения является мультифакторным процессом, и его профилактика должна учитывать воздействие на все известные модифицируемые факторы риска, в том числе нерациональную антибактериальную терапию [150].

Гломерулярные заболевания почек также приводят к отклонениям в физическом развитии детей. В этом случае изменение длины и массы тела детей чаще всего обусловлены проводимой фармакотерапией [316]. Длительный прием кортикостероидов, используемых в терапии нефротического синдрома и других заболеваний, может вызвать задержку роста и развитие ожирения. Webb N. и соавт. установили неблагоприятное влияние глюкокортикоидной терапии на показатели роста детей после трансплантации почек [176]. В работе Rodig N.M. и соавт. показано, что у детей с гломерулярными заболеваниями частота встречаемости избытка массы тела и ожирения выше, чем у пациентов с негломерулярными заболеваниями почек (45% и 15% соответственно) [225].

Исследования, проведенные Foster J. и соавт., показали, что недавний прием глюкокортикостероидов (в течение предыдущих 6 месяцев) приводил к значительному увеличению массы тела у детей с нефротическим синдромом (НС), в случаях отдаленного приема глюкокортикостероидных (ГКС) препаратов (более 6 месяцев) только у части пациентов сохранялся избыток массы тела. Предрасполагающими факторами сохранения избытка массы тела являлись влияние расы, наличие ожирения у матерей [292]. Только один прием кортикостероидных гормонов не может объяснить полностью факт значительной прибавки массы тела детей с гломерулярной патологией, важна

роль генетической, наследственной предрасположенности к ожирению, особенностей питания в семье и других факторов [292].

Длительная терапия высокими дозами глюкокортикостероидов, используемая в терапии нефротического синдрома и других гломерулярных заболеваний, может приводить не только к увеличению массы тела, но и к задержке роста [219]. Zhang M. и соавт. установили, что средние значения SDS роста были ниже у детей с НС по сравнению со здоровыми детьми, но значимых отличий не получено. При приеме преднизолона в течение 3 лет и более у 58,6% пациентов наблюдалась задержка роста [311].

Ожирение, развивающееся у детей вследствие экзогенно-конституциональных факторов или проводимой фармакотерапии, может приводить к развитию патологии почек как опосредованно, через сахарный диабет, гипертензию, так и прямо [270, 309]. Начало связанных с ожирением почечных повреждений постепенно и бессимптомно [267].

Механизмы развития и прогрессирования патологического процесса в почках под влиянием избытка массы тела активно изучаются в последние годы. Введен специальный термин – гломерулопатия, обусловленная ожирением (ООГ) или obesity-related glomerulopathy (ORG) [38, 239, 320].

Получены данные, что по мере нарастания степени ожирения у детей и подростков наблюдается увеличение скорости клубочковой фильтрации и микроальбуминурии [17]. Медиаторы воспаления и уровень гломерулярной фильтрации увеличиваются у детей с ожирением параллельно с увеличением ИМТ [197]. При дальнейшем прогрессировании почечного поражения развивается снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [183, 216, 242, 259, 309].

Основным клиническим проявлением ООГ, начиная с самых ранних этапов, является протеинурия [38, 93, 214]. У детей с ожирением отмечались более высокие уровни мочевых протеинов, микроальбумина и экскреция натрия, чем у детей, не имеющих избытка массы тела [246, 320].

В прогрессировании ООГ играют роль биологически активные вещества, продуцируемые жировой тканью (лептин, адипонектин, резистин) [38, 129, 175]. При ожирении лептин может индуцировать продукцию коллагена 1 типа мезангиальными клетками, стимулировать пролиферацию эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, вызывая гипертрофию клубочков. Повышение уровня сывороточного лептина и нарушение показателей липидного обмена у детей с нефропатиями на фоне висцерального ожирения связаны с изменением внутривисцеральной гемодинамики и парциальным снижением почечных функций [63, 130]. Ранними маркерами ООГ могут служить мочевые N-ацетил-бета-D-глюкозаминидаза (NAG) и молекула повреждения почек (KIM-1) [184, 187]. У детей с ожирением выше уровни С3, С4, ЦИК, сывороточного ретинолсвязывающего протеина 4 [313].

Основные группы факторов, формирующиеся у детей с ожирением и играющие значительную роль в развитии и прогрессировании ХБП у пациентов с ожирением, представлены в обзоре Gunta S.S., Mak R.H [229]. Наряду с действием биологически активных веществ жировой ткани, инсулинорезистентностью и другими метаболическими изменениями авторы указывают на роль пренатальных факторов. Низкий вес при рождении может быть ассоциирован одновременно с ожирением и уменьшением массы нефронов, приводящим к ХБП в последующей жизни [154, 229, 235, 336].

Ожирение не только приводит к патологии почек, но и утяжеляет течение уже имеющейся почечной патологии, вплоть до стадии заместительной терапии [186, 265]. Ожирение предвещает плохой прогноз у пациентов с хроническими заболеваниями почек, IgA-нефропатии и нефрэктомией [88, 303]. Ожирение, также как и недостаточность веса, уменьшает вероятность получения ребенком почечной трансплантации [198, 211, 247, 284]. Риск смерти у детей с конечными стадиями болезней почек на фоне ожирения выше, чем у детей с недостаточностью веса [147].

Таким образом, ожирение является независимым фактором риска развития и прогрессирования ХБП [62, 193, 202, 229, 238, 271, 280]. Показано, что распространенность ХБП в мире увеличивается параллельно с ростом ожирения [135]. Нормализация или профилактика избыточного веса у детей, начиная с ранних лет жизни, может значительно уменьшить груз ХБП в популяции [156, 193, 229].

Концепция ХБП разработана экспертами рабочей группы национального почечного фонда США - NKF/KDOQI (National Kidney Foundation/ Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) в 2002 году [200]. Впервые термин «хроническая болезнь почек» в педиатрии применен в 2003 году Hogg R.J. и соавт. [165, 264]. Рекомендации K/DOQI определяют ХБП независимо от возраста больного как наличие повреждения почек в течение трех и более месяцев, характеризующееся структурными или функциональными нарушениями почек с наличием или без снижения скорости клубочковой фильтрации [264]. Причинами ХБП могут быть врожденные, приобретенные или наследственные заболевания почек [30, 42, 119, 278]. Основной патологией у детей, приводящей к ХБП являются дисплазии / гипоплазии почек [160, 305]. В нашем регионе отмечен рост распространенности ХБП у детей с 1995 по 2012 гг. Главной причиной ХБП были обструктивные уropатии [279].

Согласно многочисленным исследованиям, до 60% детей с конечными стадиями ХБП имели значительное отставание роста ($SDS > -2$) [166, 204, 225, 229, 276, 327]. В работе Молчановой М.С. и соавт. показано, что при прогрессировании ХБП от 2-й до 5-й стадии уменьшаются показатели роста и массы детей и даже после успешно проведенной трансплантации почки длина тела детей не достигала нормальных возрастных значений [2].

Среди всех заболеваний, приводящих к ХБП, самый низкий рост имели дети с врожденной патологией - дисплазией и обструктивной уropатией [277, 305]. Причины недостаточного роста у детей с ХБП многочисленны, к ним

относят возраст ребенка к началу нефропатии, функциональное состояние почек, метаболические нарушения, остеодистрофию, изменения регуляции гормона роста и других факторов [225, 256, 305].

Fine R.N. (2010) приводит исследования Betts P.R. и соавт. (1974), показывающие, что возраст развития ХБП влияет на степень отставания роста ребенка от должных величин [209]. Дети с развитием ХБП от рождения до 2-х лет имели значительное отставание роста ($SDS > -2$). При развитии ХБП в возрасте от 2 до 10 лет скорость роста не отличалась от нормальных величин, но дети не могли совершить пубертатный скачок роста и поэтому также не достигали по росту своих сверстников [209].

Длина тела детей с ХБП часто значительно ниже показателей популяции здоровых детей [149, 208, 223]. Данные по массе тела разноречивы, часто встречается избыток массы и ожирение, особенно в случаях гломерулярных заболеваний [316]. Длина тела детей с ХБП зависит от заболевания, приведшего к ХБП, возраста начала болезни почек, степени выраженности метаболического ацидоза, нарушения функции почек, некоторых генетических факторов и факторов внутриутробного развития [126, 161, 227, 302, 310]. Указанные факторы являются управляемыми и поддаются коррекции. Необходимая терапия включает компенсацию ацидоза, других метаболических нарушений. В случаях значительного отставания длины тела возможно использование гормона роста [68, 210, 225, 234, 260].

Благодаря прогрессу, достигнутому в терапии ХБП и конечных стадий почечных заболеваний в последние десятилетия, уменьшается отставание в росте детей с патологией почек (от $-2,4$ SDS в 1987 году до $-1,4$ SDS в 2007). Окончательный рост взрослых пациентов, перенесших трансплантацию почек в возрасте старше 12 лет увеличился с $-1,75$ SDS в 1987-1991 года до $-0,92$ SDS в 2002-2008 годах. Уменьшается и смертность детей с конечными стадиями ХБП, что свидетельствует об общих улучшениях наблюдения и ведения детей с заболеваниями почек во всем мире [231].

Учитывая высокую распространенность рецидивирующих ИМВП, особенно на фоне врожденных аномалий развития почек и мочевых путей, важным является вопрос рациональной антибактериальной терапии данного заболевания, позволяющей предупредить прогрессирование процесса и развития склерозирования почечной паренхимы.

1.3. Антибактериальная терапия инфекции мочевыводящих путей у детей: роль бактериологического мониторинга и современные аспекты резистентности микрофлоры мочи

Под ИМВП понимают рост бактерий в мочевом тракте. В зависимости от уровня поражения мочевыводящей системы выделяют пиелонефрит – воспалительное заболевание почечной паренхимы и чашечно-лоханочной системы вследствие бактериальной инфекции, цистит – воспалительное заболевание мочевого пузыря бактериального происхождения и инфекцию мочевыводящих путей без установленной локализации [35]. В зарубежной литературе используется термин Urinary tract infection (UTI).

ИМВП, включая пиелонефрит, является самой частой патологией среди нефрологических заболеваний у детей, встречается у 70-80% пациентов с заболеваниями почек [31, 34, 36]. Распространенность ИМВП в Российской Федерации составляет 18-22 на 1000 детского населения [31, 35, 36].

Частота развития ИМВП зависит от возраста и пола ребенка, чаще болеют дети раннего возраста. До 3-х месяцев жизни заболевание чаще встречается у мальчиков, что связано с большей частотой у них врожденных аномалий развития почек и мочевых путей, позже – у девочек [35]. Анатомические особенности мочевых путей у девочек (короткая широкая уретра, близость аноректальной области) способствуют более частому развитию ИМВП [25, 35].

Вопросам диагностики, лечения и профилактики ИМВП у детей разного возраста посвящены многочисленные обзоры [25, 142, 283, 300]. Необходимость регулярного пересмотра клинических рекомендаций [35, 294] обусловлена изменением структуры микрофлоры мочи, ростом антибиотикорезистентности, тенденцией хронизации воспалительного процесса, протекающего на фоне врожденных аномалий развития почек и мочевых путей [72].

Ведущим критерием диагноза и основным лабораторным показателем инфицированности мочевого тракта является бактериурия [16, 80]. В 1960 г. Pryles C.V. дал определение UTI у детей по результатам бактериологического исследования, остающееся актуальным и в настоящее время. Согласно ему, рост культуры в моче в титре менее 10^3 колониеобразующих единиц (КОЕ) уропатогена в 1 мл исследуемой мочи (КОЕ/мл) почти всегда является результатом контаминации, 10^4 – 10^5 КОЕ/мл — подозрением на наличие инфекции, требующим повторного исследования, а рост $>10^5$ КОЕ/мл достоверно указывает на присутствие инфекции [286].

Согласно рекомендациям Американской академии педиатрии, диагноз ИМВП устанавливается при наличии пиурии и бактериурии более 50000 колоний/мл уропатогенных микроорганизмов в моче [294]. По рекомендациям Европейской ассоциации урологов бактериурия $\geq 10^3$ КОЕ/мл в средней порции мочи при самостоятельном мочеиспускании свидетельствует о неосложненном цистите, $\geq 10^4$ в средней порции мочи указывает на неосложненный пиелонефрит. При получении мочи с помощью надлобковой пункции мочевого пузыря любая степень бактериурии считается патологической [121, 195].

Согласно Российским клиническим рекомендациям по интерпретации бактериологического анализа мочи, диагностический титр возбудителей зависит от их патогенности. Для первичных возбудителей ИМВП (*Escherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus*, микобактерии) он составляет $\geq 10^3$ КОЕ/мл, вторичных возбудителей (другие представители семейства *Enterobacteriaceae*,

кроме *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и др.) – 10^3 - 10^4 КОЕ/мл (у мужчин и женщин соответственно), сомнительных (коагулазо-негативные стафилококки, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*) – $\geq 10^5$ КОЕ/мл [4]. Национальные клинические рекомендации «Инфекция мочевыводящих путей у детей» в качестве диагностического критерия указывают бактериурию более 100 000 микробных единиц/мл при посеве мочи на стерильность [35].

Основными возбудителями инфекции мочевыводящих путей являются представители семейства *Enterobacteriaceae*, энтерококки, реже встречаются стафилококки, неферментирующие грамотрицательные бактерии и грибы рода *Candida*. Возможно развитие микст-инфекции, когда из мочи выделяются несколько уропатогенных штаммов [16].

Неосложненные ИМВП более чем в 95% случаях вызываются одним микроорганизмом, наиболее часто это представители семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*) – 60-94% [16, 36, 94]. При осложненных ИМВП чаще встречаются *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, грибы [16, 25, 94].

Escherichia coli, обладая большим набором факторов вирулентности, является наиболее частой причиной ИМВП у детей. При остром течении процесса, у детей с неосложненной ИМВП она выделяется в 68,2-94% случаев [25, 35, 94], при хроническом течении заболевания, наличии врожденных аномалий развития почек и мочевых путей – в 37,6% случаев и менее [14, 72]. Частота выделения *Escherichia coli* зависит от возраста детей, региона проживания, частоты использования антибактериальных средств [34].

Выделение из мочи у больных с ИМВП *Proteus spp.* и *Klebsiella spp.* по данным различных клиник колеблется от 2% до 8,5% [36]. *Proteus mirabilis* наиболее часто обнаруживают у мальчиков, а также у пациентов с мочекаменной болезнью [25]. Грамположительная кокковая флора встречается в 5-20% случаев, представлена, в основном, *Enterococcus spp.* и *Staphylococcus*

spp. [34, 35, 36, 78]. Заболевание может быть вызвано и госпитальными резистентными штаммами *Klebsiella*, *Pseudomonas spp.* и другими возбудителями [35, 83, 128]. ИМВП, вызванная госпитальной микрофлорой, имеет более тяжелое течение и чаще осложняется сморщиванием почки [34]. Грибковые инфекции встречаются значительно реже бактериальных и, как правило, у иммунокомпрометированных пациентов, детей с сахарным диабетом, пациентов, получающих многочисленные курсы антибиотиков, а также в случаях длительного применения мочевого катетера [25]. Обнаружение в моче *Lactobacillus species*, *Corynebacterium spp.*, гемолитического стрептококка обычно свидетельствует о контаминации [25, 34]. В последнее время отмечают рост выявления *Staphylococcus saprophyticus*, хотя его роль остается спорной [35]. *Staphylococcus saprophyticus* высевается при поражении дистальных отделов мочевыделительной системы [34].

Наряду с патогенными свойствами микроорганизмов, колонизирующих почечную ткань и мочевые пути, важная роль в развитии ИМВП у детей отводится структурным аномалиям мочевыводящих путей, приводящим к нарушениям уродинамики [1]. К ним относятся: пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР), обструктивные уропатии, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря [35]. ИМВП, протекающая на фоне врожденных аномалий развития почек и мочевых путей, называется осложненной, а в случае отсутствия врожденных аномалий развития или других факторов риска – неосложненной [25, 121, 312]. Наиболее часто среди всех врожденных аномалий развития почек и мочевых путей встречается ПМР (37,1%). На втором месте у девочек – дисфункция мочеиспускания, у мальчиков – обструктивные уропатии и отсутствие обрезания [295].

Наличие ПМР нарушает пассаж мочи и создает благоприятные условия для развития и последующего рецидивирования бактериальной инфекции [34, 207]. Рецидивы, в свою очередь, могут привести к хроническому тубуло-

интерстициальному воспалению и фиброзу, развитию рефлюкс-нефропатии и в итоге к терминальной стадии почечной недостаточности [208].

К обструктивным уropатиям, нарушающим ток мочи, относят мочекаменную болезнь, аномалии развития и расположения почек, стриктуры мочеточника, гидронефроз [121]. Обструктивные уropатии входят в состав САКУТ синдрома (congenital anomalies kidney urinary tract) – врожденные анатомические аномалии почек и мочевого тракта. По данным разных авторов САКУТ синдром является основной причиной ХПН у младенцев и детей раннего возраста [103, 160].

Существенным фактором риска развития ИМВП является нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, нарушающая нормальный ток мочи и встречающаяся с частотой от 6 до 46% [254].

Выявлению факторов риска рецидивирующего течения ИМВП у детей посвящены многочисленные исследования. Такими факторами в американской популяции детей по данным Conway P.H и соавт. являлись: белая раса, возраст от 3 до 5 лет и наличие ПМР 4-5 степени [289]. По данным Salević C.S. и соавт. к независимым предикторам рецидивирования ИМВП у детей с ПМР относились: возраст первого эпизода инфекции менее 6 месяцев, женский пол, тяжелая степень рефлюкса, синдром элиминаторной дисфункции [224, 293]. Возраст детей до 3 лет и высокий остаточный объем мочи при ультразвуковом исследовании (УЗИ) мочевого пузыря были значимыми независимыми факторами риска рецидивирующих фебрильных ИМВП в исследовании Chang S.J. [201].

Инфекция мочевыводящих путей, особенно возникшая на фоне врожденных аномалий развития почек и мочевых путей, рецидивирует в течение года после первого эпизода заболевания у 30% девочек и 15-20% мальчиков [34, 35].

Основой лечения детей с ИМВП является рациональная антибактериальная терапия, приводящая к эрадикации возбудителя,

устранению воспаления, с последующим восстановлением функционирования почечной паренхимы и предотвращением склерозирования [36].

Принципы лечения ИМВП включают [34, 35, 36]:

- незамедлительное (сразу после установления или предположения диагноза и взятия посева мочи) начало антибактериальной терапии;
- эмпирический выбор лекарственного препарата с учетом вида инфекции (внебольничная, госпитальная), данных о предполагаемой микрофлоре и ее резистентности;
- учет сопутствующей патологии пациента, наличия возможных противопоказаний к назначению препаратов, возрастных ограничений;
- использование ступенчатой терапии (парентерального и последующего перорального введения антибиотиков);
- назначение в период обострения препаратов, имеющих высокую степень экскреции с мочой. Лекарственные препараты, не достигающие терапевтической концентрации в крови (нитрофураны) назначаются только для профилактики рецидивов заболевания.
- своевременную оценку эффективности препарата (через 48-72 часа) и замену антибиотика с учетом полученных результатов посевов мочи [36].

Своевременная диагностика и начало лечения важны для предотвращения последующего развития сморщивания почек [11, 300]. ИМВП может привести к развитию преходящих изменений в почках у 40% больных и рубцов в почечной ткани у 5% пациентов [25].

Основная проблема антибактериальной терапии ИМВП обусловлена наличием резистентности микрофлоры мочи. Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам чаще встречается у детей с аномалиями почек и мочевых путей, поэтому при выборе препарата необходимо руководствоваться результатами определения чувствительности микрофлоры мочи [16, 34].

Резистентность микроорганизмов к антибиотикам увеличивается на протяжении последних десятилетий [163, 322, 323]. Если в конце 90-х гг. XX

века *Escherichia coli* была чаще всего чувствительна к амоксициллину, который являлся препаратом первого выбора, то сейчас к нему чувствительны всего 48,5% штаммов [35, 121]. Согласно результатам многоцентрового исследования антибиотикорезистентности возбудителей, внебольничных ИМВП («ДАРМИС», 2010-2011 гг.), резистентность к амоксициллину/клавуланату составляет 32,1%, что не позволяет рекомендовать его для стартовой антибактериальной терапии [94]. Устойчивость *Escherichia coli* к цефалоспорином III поколения остается в пределах 5% для внебольничных ИМВП [121].

Создание локальных (внутрибольничных, региональных) формуляров, также как выбор эмпирической терапии для конкретного пациента, должны основываться на данных регулярного регионального мониторинга микрофлоры. Изучение региональных особенностей структуры и антибиотикорезистентности микроорганизмов мочи позволяет обосновать выбор тактики лечения детей с ИМВП [94].

Основные препараты, используемые в лечении внебольничных ИМВП у детей – амоксициллин/клавулановая кислота, цефалоспорины II, III поколения для приема внутрь (цефуроксим, цефиксим) и парентерально (цефотаксим, цефтриаксон), фуразидин, ко-тримоксазол, урофосфабол [25, 35, 36]. Прием антибиотиков внутрь также эффективен, как и короткий курс (3-4 дня) парентерального введения препаратов с последующим переходом на прием внутрь при общей длительности лечения 10-14 дней [142].

Как препараты резерва, для лечения госпитальных инфекций, в случаях выделения флоры, резистентной к другим антибиотикам, в терапии ИМВП у детей могут использоваться аминогликозиды (амикацин, нетилмицин, гентамицин), цефтазидим, антисинегнойные пенициллины (пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат), цефоперазон/сульбактам, цефепим [35].

Большинство случаев острой ИМВП заканчиваются выздоровлением. У 10–20% пациентов, перенесших пиелонефрит, может быть обнаружено

очаговое сморщивание почек, особенно при рецидивах инфекции и наличии пузырно-мочеточникового рефлюкса. Выявление ПМР у детей младше 2 лет, приводит к развитию рубцовых изменений в почке в 24% случаев, у детей старшего возраста – в 13% случаев. Следовательно, более активная диагностика и лечение в раннем возрасте снижают риск прогрессирования заболевания, развития рефлюксной нефропатии.

Риск развития новых рубцов в ткани почек наиболее высок в раннем детском возрасте [195]. Широкое внедрение ультразвуковых (УЗ) исследований в клиническую практику, в том числе антенатальная УЗ диагностика, показали наличие врожденных аномалий развития во многих случаях рубцово-склеротических изменений. Только у 0,4% детей с ИМВП, имеющих нормальные функции почек при первом обследовании, отмечалось их снижение в процессе длительного наблюдения [317].

Назначение антибактериальной терапии при ИМВП осуществляется не только в период обострения, но и в период ремиссии для профилактики рецидивов. Основным показанием для назначения противорецидивной терапии является развитие ИМВП на фоне врожденных аномалий развития мочевых путей (ПМР II-V степени, другие тяжелые аномалии развития мочевыводящих путей до хирургической коррекции) и частых рецидивов заболевания [35, 143, 243, 300]. Длительность противорецидивной терапии должна составлять не менее 6 месяцев [287]. Поскольку обычным возбудителем инфекции служит нормальная микрофлора пациента, колонизирующая периуретральную область (*Escherichia coli*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus faecalis*), то в качестве препаратов выбора для проведения профилактики в настоящее время используются фуразидин, ко-тримоксазол или амоксициллин/клавулановая кислота в дозе 1/5 от лечебной суточной дозы однократно на ночь [35].

Несмотря на доказанную эффективность профилактического использования антибиотиков, в последние годы появились исследования, указывающие на отрицательные последствия этого вмешательства [128, 289,

337]. Длительное назначение антибиотиков может уменьшить риск повторения ИМВП у восприимчивых детей, но при этом увеличивается микробная резистентность, что может осложнить последующее лечение пациента [323, 337].

Согласно последним проведенным исследованиям нет достаточных данных, указывающих на необходимость профилактического противомикробного лечения детей с ПМР I – IV степени [294]. Антимикробная профилактика необходима пациентам с высоким риском развития почечного повреждения: выявление рецидивирующей ИМВП на первом году жизни, ПМР III – IV степени, наличие дисфункции нижних мочевых путей [195].

Рецидивирующая ИМВП является одним из самых серьезных бактериальных заболеваний в детстве. Необходимы дополнительные исследования для того, чтобы лучше определить тактику ведения пациента, направленную на сохранение долгосрочной функции почек [128, 304].

1.4. Глюкокортикостероидная терапия нефротического синдрома у детей и ее побочные эффекты

Проблеме неблагоприятных побочных реакций (НПР) при фармакотерапии уделяется в последние годы большое внимание. Опубликованы систематические обзоры, посвященные вопросам фармаконадзора, побочным эффектам различных групп лекарственных средств [136, 167, 269].

Глюкокортикостероиды (ГКС) относятся к лекарственным препаратам, используемым в терапии различных заболеваний с противовоспалительной, иммуносупрессивной, заместительной, противоаллергической целью. Являясь аналогами природных гормонов коры надпочечников, синтетические кортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон) вызывают не только необходимые терапевтические эффекты, но и большое число НПР

[47, 91, 101, 273]. Побочные эффекты связаны с влиянием ГКС на различные виды обмена веществ и звенья регуляторных процессов в организме (таблица 1.1), они зависят от дозы препарата, длительности курса и индивидуальной чувствительности пациента. Наибольшее число НПР развивается при приеме ГКС в дозах, намного превышающих физиологические – более 0,5-0,75 мг/кг в сутки по преднизолону [47, 101, 253].

Таблица 1.1 – **Основные побочные эффекты глюкокортикостероидов у детей** [101]

Влияние на системы организма	Виды неблагоприятных побочных реакций
Влияние на физическое развитие	Задержка роста и полового созревания, избыток массы тела и ожирение
Влияние на психические функции	Изменение настроения, поведенческие реакции, психозы
Влияние на центральную нервную систему	Псевдоопухоль мозжечка, судороги
Влияние на костно-мышечную систему	Остеопения, остеопороз Стероидная миопатия
Влияние на эндокринную систему и обмен веществ	Кушингоидный синдром (симптомокомплекс Иценко-Кушинга) Гипергликемия, стероидный диабет Гирсутизм Угнетение функции надпочечников Задержка натрия и воды, развитие отеков Гипокалиемия
Влияние на иммунную систему	Лейкемоидные реакции (лейкоцитоз, нейтрофилез) Повышение восприимчивости к инфекциям
Влияние на желудочно-кишечный тракт	Эрозивно-язвенные процессы, гастродуоденит, кровотечения их желудочно-кишечного тракта Панкреатит

Продолжение таблицы 1.1

Влияние на системы организма	Виды неблагоприятных побочных реакций
Влияние на сердечно-сосудистую систему	Повышение артериального давления, развитие аритмий Стероидный васкулит, экхимозы
Влияние на органы чувств	Катаракта, трофические поражения роговицы, глаукома
Влияние на кожу	Истончение кожи, стрии, угревая сыпь

Наиболее часто в клинической практике для приема внутрь используется преднизолон, поэтому большинство наблюдаемых НПР описаны на фоне его приема. В педиатрической нефрологии, ревматологии, наряду с преднизолоном, используется метилпреднизолон. По сравнению с преднизолоном, метилпреднизолон меньше связывается с белками плазмы крови (62% для метилпреднизолон, по сравнению с 90% для преднизолон), лучше переносится пациентами – при его приеме реже развиваются осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, психические изменения, чем при приеме преднизолон [47, 61].

Aljebab F. и соавторами (2016) были опубликованы два систематических обзора, посвященных определению наиболее частых и серьезных НПР, возникающих при применении ГКС у детей. Первый обзор включал исследования, в которых ГКС применялись короткими курсами (менее 15 дней). Всего было проанализировано 38 исследований, в которых преднизолон и дексаметазон использовались у 3200 детей с бронхиальной астмой, крупом, острой почечной недостаточностью, аллергическим ринитом, нефротическим синдромом, лейкозом и другими заболеваниями. Среди 850 зарегистрированных НПР наиболее часто отмечались рвота (5,4%), поведенческие реакции (4,7%) и нарушения сна (4,3%). Реже встречались тошнота (1,9%), повышение аппетита (1,7%), боли в животе (1,3%), отёк лица

(1,1%), инфекции (0,9%) и кашель (0,2%) [137]. Наиболее серьезными в плане прогноза были инфекционные осложнения, один ребенок умер от инфекции, вызванной вирусом опоясывающего герпеса.

Второй обзор (Aljebab F. и соавт., 2016) включал публикации, посвященные кортикостероидной терапии у детей с лейкемией, гемангиомой, бронхиальной астмой и другими заболеваниями, получающих кортикостероиды (в 74% случаев преднизолон) в течение 15 дней и более [136]. В 91 исследование вошли 6653 ребенка, у которых наблюдалось 4124 побочных реакции на прием ГКС. Наиболее частыми НПР были увеличение веса (22,4%), кушингоидный синдром (20,6%) и задержка роста (18,9%). Наиболее серьезными также были инфекционные осложнения, от бактериальных и вирусных инфекций (ветряная оспа) умерли 24 ребенка [136].

В большинстве руководств по применению ГКС подчеркивается, что длительная кортикостероидная терапия может приводить к задержке роста детей [47, 137]. Глюкокортикоиды нарушают белковый обмен, тормозя синтез белка в элементах соединительной ткани и мышцах, нарушают образование белкового каркаса костей и отложению в них кальция [47]. В многочисленных исследованиях, посвященных изучению оптимальных режимов дозирования ГКС у детей, обсуждаются допустимые дозы преднизолона, не препятствующие нормальному росту ребенка [177, 253]. Simmonds J. и соавт. (2010) показано, что применение преднизолона в используемых дозах при лечении стероид-зависимой формы нефротического синдрома у детей не оказывало существенного влияния на рост. Только в периоды применения доз более 0,75 мг/кг/сутки наблюдалось некоторое снижение роста [253]. Альтернирующий режим предложен для поддержания ремиссии при нефротическом синдроме у детей в связи с тем, что он оказывает менее негативное влияние на рост ребенка [158].

Первое проявление действия ГКС, наблюдаемое у пациентов с началом приема внутрь высоких доз препаратов, - повышение аппетита и связанное с

ним увеличение массы тела. Это самый частый побочный эффект длительной терапии кортикостероидами, обусловленный влиянием препаратов на обмен веществ [47]. Частота его развития составляет 35-43% [233]. Уменьшение дозы принимаемых кортикостероидных препаратов приводило к уменьшению массы тела, но не у всех пациентов масса тела возвращалась к норме по окончании терапии ГКС [262]. Даже при использовании коротких курсов кортикостероидов (до 14 дней) у 21 из 75 детей отмечалось увеличение массы тела [138]. В исследовании Foster B.J. и соавторов, посвященном выявлению факторов риска глюкокортикоид-индуцированного ожирения у детей со стероид-чувствительным нефротическим синдромом, рассматривался риск возникновения ожирения в двух группах пациентов, получавших кортикостероидную терапию в течение последних 6 месяцев перед исследованием, и не получавших ГКС в этот период. Полученные данные свидетельствовали о том, что как недавний, так и отдаленный прием кортикостероидов ассоциированы с достоверно высоким риском ожирения, причем в группе пациентов, получавших преднизолон в последние 6 месяцев, риск был значительно выше ($OR=26,14$ и $5,22$ соответственно) [292].

Избыток массы тела и ожирение могут быть изолированным проявлением побочного действия кортикостероидов либо входить в состав кушингоидного синдрома.

Кушингоидный синдром (синдром Иценко-Кушинга) объединяет группу заболеваний, развивающихся вследствие длительного хронического воздействия на организм избыточного количества гормонов коры надпочечников, независимо от причины, вызвавшей повышение их уровня в крови [91]. Чаще всего встречается при приеме внутрь синтетических препаратов ГКС – преднизолона, метилпреднизолона, дексаметазона, бетаметазона [179]. Клинические проявления кушингоидного синдрома включают особый тип распределения жира с отложением его в области лица (лунообразное лицо), груди, спины, живота (висцеральное ожирение), атрофией

конечностей за счет атрофии мышечной ткани, истончение кожи, стрии, задержку воды в организме и развитие артериальной гипертензии, депрессию или психозы, признаки вирилизации (гирсутизм), нарушение менструального цикла, остеопороз, гипергликемию [91].

Наиболее часто кушингоидный синдром отмечается при приеме кортикостероидов внутрь, но есть исследования, показывающие, что любая форма введения препаратов (ингаляционная, местная, инъекционная) может привести к данному осложнению [91]. Развитие кушингоидного синдрома зависит от дозы и длительности проводимой кортикостероидной терапии. При приеме преднизолона в дозе 10-12 мг/м²/сутки кушингоидный синдром развивается у детей через 1,5–2 месяца в 37% случаев, 25 мг/м²/сутки – в 62%, 50 мг/м²/сутки – у 97% пациентов [47].

Артериальная гипертензия (АГ) может быть самостоятельным проявлением побочного действия кортикостероидов или частью кушингоидного синдрома, часто дозозависима и развивается примерно в 20% случаев [91]. Развитие АГ связывают с дисбалансом между вазоконстрикцией и вазодилатацией с усилением вазоконстрикции [255]. Метаболические нарушения, ожирение, возникающие на фоне приема кортикостероидов, способствуют прогрессированию и ухудшению течения АГ [47, 255]. Дополнительным фактором развития АГ может служить инсулинорезистентность, активирующая ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [255].

Повышение артериального давления наблюдалось у детей не только при длительном приеме высоких доз кортикостероидов, но и при использовании коротких курсов. Так, у 144 из 369 детей, получивших ГКС курсом до 15 дней, было отмечено повышение уровня артериального давления, однако антигипертензивная терапия не потребовалась [138].

ГКС являются контринсулярными гормонами, они приводят к повышению содержания глюкозы в крови за счет стимуляции глюконеогенеза,

задержки утилизации глюкозы тканями, торможения деятельности β -клеток поджелудочной железы [47, 91]. ГКС вызывают инсулинорезистентность, через изменение белкового и жирового обмена воздействуют на инсулиновый сигнальный каскад [91]. Длительный их прием может привести к развитию стероидного диабета, отличающегося обычно нетяжелым течением без склонности к кетоацидозу. Стероидный диабет может возникнуть как на фоне приема кортикостероидов, так и в течение 2-3 лет после их отмены, поэтому после прекращения лечения кортикостероидами необходимо продолжать контролировать содержание углеводного обмена [47].

Длительный прием ГКС в дозе более 7,5 мг/день по преднизолону ведет к развитию остеопороза длинных трубчатых костей [180, 237]. Глюкокортикоидный остеопороз характеризуется быстрой потерей костной массы и повышением вероятности переломов [105]. Развитие его связано с прямым действием ГКС на клетки костной ткани – они усиливают костную резорбцию и подавляют костеобразование, замедляют дифференцировку остеобластов, усиливают апоптоз остеобластов и остеоцитов, стимулируют пролиферацию и активность остеокластов [180]. Кроме того, ГКС уменьшают выработку простагландинов, местных факторов роста костной ткани, в результате чего подавляется костеобразование [104, 105]. Снижение всасывания кальция в кишечнике и повышение его выделения с мочой приводят к развитию вторичного гиперпаратиреоза, активирующего резорбцию костной ткани [105].

Назначение препаратов через день (альтернирующая схема) не уменьшает костных поражений [101, 104]. Потеря костной ткани происходит наиболее быстро в первые 6 месяцев лечения, затем она замедляется, развиваются остеопения и остеопороз [91]. Прямую связь между степенью потери костной ткани и реальным риском переломов оценить трудно из-за многофакторного происхождения нарушений костного метаболизма [298, 339]. Наиболее

опасным осложнением этой группы является асептический некроз костей, встречающийся в плечевом, тазобедренном и коленном суставах [101].

Длительный прием высоких доз ГКС может привести к развитию миопатии и мышечной атрофии за счет подавления синтеза и усиления распада белка в мышцах [217]. Наиболее часто стероидная миопатия проявляется слабостью и гипотрофией мышц ног (неспособность подняться с корточек), однако возможно развитие слабости дыхательной мускулатуры и дисфонии [232]. Выделяют острую и хроническую формы стероидной миопатии. Острая форма миопатии характеризуется внезапным развитием мышечной слабости проксимальных и дистальных отделов конечностей, повышенным уровнем сывороточной креатинфосфокиназы вследствие фокального или диффузного мышечного некроза, что рассматривается как результат прямого влияния кортикостероидов на скелетную мышцу [218]. Миопатия может сохраняться от 6 недель до нескольких месяцев после прекращения терапии кортикостероидами.

Хроническая форма характеризуется первичным вовлечением в процесс проксимальных мышц, нормальным уровнем креатинфосфокиназы и отсутствием признаков мышечного некроза. Прямой корреляции миопатии с дозой кортикостероидов не установлено [91].

ГКС оказывают повреждающее действие на слизистую желудочно-кишечного тракта, повышают кислотность и пептическую активность желудочного сока, что может привести к развитию эрозий и язв. Клинически это может проявляться появлением тошноты, рвоты, болей в животе [47].

ГКС способны моделировать внешнесекреторную активность поджелудочной железы, вызывая гиперкоагуляцию и повышение вязкости панкреатического сока [8]. У взрослых пациентов развитие стероидного панкреатита относится к редким и непредсказуемым осложнениям кортикостероидной терапии [101]. В отличие от взрослых, у детей стойкие клинические симптомы панкреатической недостаточности появляются даже

при незначительном поражении поджелудочной железы из-за незрелости ферментных систем и механизмов регуляции секреции [9].

Стероидный панкреатит может проявляться клиникой панкреатической недостаточности – нарушением деятельности железы, не сопровождающимся воспалительной реакцией [8]. Так, у детей с нефротическим синдромом отмечалось нарушение экзокринной функции поджелудочной железы, проявляющееся снижением уровня панкреатической эластазы-1 кала и изменениями в копрограмме в виде креатореи, амилореи и стеатореи. На состояние экзокринной функции поджелудочной железы у детей с нефротическим синдромом влияли тяжесть заболевания, наличие артериальной гипертензии и ранний возраст дебюта нефротического синдрома [9].

Прием высокой дозы преднизолона вызывает изменения в общем анализе крови – развитие нейтрофильного лейкоцитоза с уменьшением лимфоцитов, эозинофилов, базофилов, моноцитов. При однократном введении высокой дозы гормона число нейтрофилов в среднем увеличивалось на 4000 в 1 мм³ через 4-6 часов и восстанавливалось через 24 часа [47]. После завершения длительного курса кортикостероидной терапии возникшие изменения формулы крови сохранялись на протяжении 1-4 недель [47]. Указанные изменения связаны с действием кортикостероидов на выработку лимфоцитов и других клеток крови, инволюцией тимуса и лимфатической ткани [47, 136].

Торможение иммунологических реакций при приеме ГКС способствует возникновению инфекционных осложнений. Развитию бактериальных, вирусных, грибковых или паразитарных осложнений особенно подвержены больные с исходными нарушениями иммунитета. Наиболее часто развиваются бактериальные инфекции, вызываемые стафилококками и грамотрицательными энтеробактериями [101]. Повышается риск диссеминации вирусных инфекций. Инфекционные осложнения являются наиболее серьезными побочными эффектами кортикостероидной терапии у детей и основной причиной летальных исходов [136, 137].

Системное применение кортикостероидов может привести к развитию тромбоэмболических осложнений [47]. Клинические исследования пациентов, получающих ГКС терапию, показали активацию системы коагуляции (более высокие плазменные уровни фактора Виллебранда, VIII, IX и XII факторов свертывания), снижение фибринолитической активности и повышение уровня плазминогена и а2-антиплазмина [155, 199].

Применение ГКС может приводить к развитию глаукомы и катаракты [47]. Повышение внутриглазного давления описано при различных способах применения кортикостероидов – приеме внутрь, внутривенном, местном использовании в виде глазных капель, мазей [12]. Несмотря на то, что офтальмогипертензия обычно протекает бессимптомно и исчезает после прекращения приема ГКС, длительный прием этих средств может привести к развитию глаукомы [288]. Риск развития глаукомы выше у пациентов старшего возраста, чем у молодых, но реакция детей на введение кортикостероидов характеризуется более выраженным повышением внутриглазного давления. Это может быть связано с недоразвитием структур передней камеры глаза у детей младше 8 лет, что приводит к повышению сопротивления оттоку внутриглазной жидкости [285].

К факторам риска развития стероидной офтальмогипертензии и глаукомы кроме возраста пациента относятся: высокая миопия, наличие у пациента в семейном анамнезе первичной открытоугольной глаукомы, сахарный диабет, системные заболевания соединительной ткани, эндогенный гиперкортицизм [12]. Повышение внутриглазного давления чаще развивается через несколько лет от начала системного применения кортикостероидов, однако есть сообщения о развитии офтальмогипертензии в течение нескольких часов после начала интенсивной терапии стероидами [12].

При длительном применении ГКС возможно развитие стероидной катаракты, которая чаще двусторонняя, локализуется под капсулой хрусталика в задней его части, может прогрессировать в тотальную катаракту [47]. Кроме

того, могут наблюдаться другие офтальмологические осложнения стероидной терапии: утолщение роговицы, язва роговицы, птоз, атрофия кожи век [12].

В результате терапии ГКС могут возникать различные нервно-психические побочные реакции. В начале лечения практически у всех пациентов возникают эмоциональная лабильность, тревога, бессонница, другие нарушения сна, снижение интеллектуальной активности. Возникновение этих нарушений объясняют токсическим действием промежуточных продуктов распада белка, в частности, аммиака, на центральную нервную систему [47].

Более тяжелыми осложнениями кортикостероидной терапии являются тревожные состояния и психозы, встречающиеся, по данным разных авторов, в 0,8-10% случаях длительной терапии стероидами. Тревожные состояния могут проявляться чувством мучительной тревоги, сочетанием депрессии с признаками маниакального состояния, возбуждением и эйфорией, состоянием спутанности сознания [47]. Аномалии поведения, особенно агрессивное поведение и нарушения внимания наблюдались у 73% детей младшего возраста и 60% школьников после 6 недель лечения ГКС [151]. Клинические проявления психозов очень вариабельны и зависят от психологических особенностей больного, описаны маниакальный, депрессивный с суицидальными попытками психозы и острый делирий [47]. Чаще психические осложнения развиваются на фоне применения дексаметазона, у детей описаны в 8,1% случаев [137].

Описаны случаи повышения внутричерепного давления, связанного с применением кортикостероидов. Клинически данное состояние проявляется головными болями, тошнотой, при офтальмологическом исследовании выявляется отек диска зрительного нерва, реже отмечается диплопия. Синдром псевдоопухоли мозга возникает в основном после отмены препарата, уменьшении его дозы или смены одного кортикостероидного препарата на другой [47].

К тяжелым осложнениям терапии ГКС относится вторичная надпочечниковая недостаточность, являющаяся следствием угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и возникающая при длительном применении глюкокортикоидов. Применение кортикостероидов у детей характеризуется более частым и быстрым подавлением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, по сравнению со взрослыми пациентами, и наблюдается в 58,6–81% случаев длительной терапии [137, 138]. В то же время у детей возврат к нормальному уровню секреции эндогенного кортизола происходит быстрее, чем у взрослых [138].

К факторам риска угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы относят дозу и длительность курса, время приема и вид лекарственного препарата [101]. Прием ГКС в физиологических дозах (у взрослого 2,5-5 мг/сутки преднизолона или 10-30 мг/сутки гидрокортизона, у детей – 12 мг/м² гидрокортизона) не вызывает подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Если используются более высокие дозы, то уже через 1-2 недели начинает развиваться функциональное угнетение коры надпочечников, а в дальнейшем наблюдается ее атрофия [47, 101]. Среди всех синтетических глюкокортикоидов наибольшим угнетающим действием на надпочечники обладают фторированные ГКС – триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон. Более безопасным для функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы является прием препаратов с учетом циркадного ритма выработки эндогенных кортикостероидов, а также использование альтернирующего режима терапии.

Нефротический синдром (НС) развивается у 1-3 на 100000 детей в возрасте до 16 лет. НС у детей характеризуется протеинурией более >50 мг/кг в сутки или >40 мг/м²/час, снижением уровня альбумина крови менее 25 г/л, гиперлипидемией и развитием отеков [65, 41]. Основным методом лечения является использование кортикостероидной терапии, при этом 80% детей

отвечают ремиссией на терапию ГКС, т.е. имеют стероидчувствительный вариант течения заболевания, у остальных отмечается стероидрезистентность [233]. Нефротический синдром часто рецидивирует, 90% пациентов имеют один или более рецидивов, а 50% больных формируют часторецидивирующий (ЧР) или стероидзависимый (СЗ) варианты течения стероидчувствительного НС. Большинство детей с рецидивирующим течением заболевания продолжают и дальше отвечать полной ремиссией на прием ГКС и имеют благоприятный отдаленный прогноз [39, 65, 250].

Согласно международным и российским рекомендациям преднизолон при нефротическом синдроме должен назначаться ежедневно внутрь в начальной дозе $60 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ или 2 мг/кг/сутки (не более 60 мг/сутки) непрерывно в течение 4-6 недель в период дебюта заболевания и до достижения мочевой ремиссии в период рецидива с последующим переходом на прием препарата через день в дозе 40 мг/м^2 или $1,5 \text{ мг/кг}$ (максимум 40 мг через день) в течение 4-6 недель с постепенным снижением дозы и отменой препарата («стандартная» стероидная терапия). Общая длительность терапии кортикостероидами составляет 4-5 месяцев [39, 41, 250]. Альтернирующий режим оказывает меньше побочных эффектов и удлиняет ремиссию по сравнению с ранее применявшимся интермиттирующим режимом с более быстрым снижением дозы [39, 158].

Часто рецидивирующее течение заболевания, стероидзависимость и стероидтоксичность являются показаниями для назначения пациенту иммуносупрессивной терапии цитостатиками, алкилирующими агентами или препаратами моноклональных антител (ритуксимаб) [41, 65].

Среди факторов риска часто рецидивирующего течения болезни выделяют возраст дебюта нефротического синдрома до 2 лет, развитие ремиссии от начала стероидной терапии более чем через 10 дней, появление первого рецидива через 5 и менее месяцев от манифестации нефротического синдрома [64, 65, 134].

Большинство исследований в педиатрической нефрологии посвящены проблеме продолжительности первоначальной терапии для уменьшения частоты рецидивирования или длительности курсов терапии кортикостероидами в период рецидивов [177, 306]. Обзор, посвященный оценке преимуществ и недостатков различных схем терапии кортикостероидами детей со стероидчувствительным НС, не выявил существенных различий в риске побочных эффектов между длительным лечением или 2-3 месячными курсами преднизолона, что может служить основанием использования минимально эффективной длительности лечения для уменьшения побочных эффектов терапии [177].

Общие рекомендации по ведению больных, принимающих пероральные ГКС, включают использование минимальных эффективных доз, особых режимов терапии (альтернирующий прием, циркадный ритм назначения). При возможности необходимо снижать дозу препарата вплоть до полной отмены [39, 153]. Большое значение имеют рациональное питание с достаточным содержанием белка, увеличение потребления продуктов, богатых калием (до 1,5-2 г/сутки), кальцием и витамином D, уменьшение хлоридов в пище; поддержание нормальной массы тела, регулярные физические упражнения в соответствии с общим состоянием ребенка [61].

Для коррекции гипокалиемии, возникающей при использовании высоких доз кортикостероидов, применяют препараты калия (калия хлорид, калия и магния аспарагинат).

Для коррекции остеопении и остеопороза детям, получающим кортикостероиды, показан прием колекальциферола (витамин D3) в дозе 1000-3000 МЕ/сутки в сочетании с препаратами кальция 1000-1500 мг/сутки (по элементарному кальцию) [41, 180]. Данная терапия должна начинаться одновременно с назначением ГКС, которые планируется принимать длительно – 3 месяца и более [104].

Для предупреждения повреждающего действия на желудочно-кишечный тракт необходимо использование ингибиторов протонной помпы [39, 101].

При приеме ГКС более 10 дней отмену препаратов проводят с постепенным снижением дозы. Режимы отмены зависят от длительности приема кортикостероидов. Допустимо снижение на 2,5-5 мг преднизолона каждые 3-5 дней [101]. Особую осторожность следует соблюдать при снижении суточной дозы преднизолона 10 мг и менее. После отмены препаратов, которые применялись на протяжении 2 недель и более, в течение 1,5-2 лет необходимо контролировать состояние больного при стрессовых ситуациях и при необходимости проводить защитную терапию кортикостероидами [101].

Не существует доказательной базы по профилактике побочных эффектов ГКС терапии, специфичной в отношении лечения гломерулонефрита, но имеются доказательства, касающиеся иммуносупрессии при трансплантации почки. Примеры наиболее распространенных профилактических мер – применение антибиотиков для минимизации оппортунистических инфекций и ингибиторов протонной помпы для предотвращения пептических язв [39].

В большинстве случаев пациенты нуждаются в лечении нежелательных реакций, связанных с глюкокортикоидной терапией. Для терапии артериальной гипертензии у детей рекомендуется использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов рецепторов ангиотензина [39]. Применение витамина Д вместе с кортикостероидными препаратами является методом профилактики и лечения стероидной миопатии [82]. Кроме того, для терапии стероидной миопатии может использоваться фенитоин [272]. Лечение стероидиндуцированных поражений желудочно-кишечного тракта, глаукомы проводится по общим принципам терапии данных заболеваний [12, 39].

Инфицирование ветряной оспой, другими герпетическими инфекциями может представлять угрозу для жизни ребенка, получающего

глюкокортикостероидную терапию. При контакте с больным ветряной оспой или опоясывающим лишаем пациент, ранее не болевший ими, в течение 48 часов должен получить специфический иммуноглобулин. При развитии этих инфекций следует провести лечение ацикловиром или валацикловиром [101, 39].

Таким образом, прием глюкокортикостероидов в большинстве случаев у детей приводит к развитию многочисленных побочных эффектов. Структура неблагоприятных побочных реакций фармакотерапии ГКС в детском возрасте отличается от взрослых пациентов. Важно выявлять побочные эффекты на ранних этапах и своевременно проводить их фармакологическую коррекцию. В клинической практике необходимо разрабатывать методы ранней диагностики неблагоприятных побочных реакций кортикостероидной терапии, что позволит проводить индивидуальную программу фармакологической коррекции для каждого пациента в зависимости от проявлений побочного действия препарата.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящая работа выполнена на кафедрах госпитальной и поликлинической педиатрии (заведующая кафедрой – доктор медицинских наук, профессор Т.Л. Настаушева) и клинической фармакологии (заведующая кафедрой – доктор медицинских наук, профессор Г.А. Батищева) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – доктор медицинских наук, профессор И.Э. Есауленко). Антропометрическое обследование здоровых детей, проживающих в городе Воронеже и районах Воронежской области, проводилось на базе Центра здоровья Бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная детская клиническая больница №1» (БУЗ ВО «ВОДКБ №1», главный врач – М.Л. Жидков). Дополнительно обследованы здоровые дети и подростки в детских поликлиниках № 3, 10 и 11 г. Воронежа, Центральных районных больницах Новохоперского и Кантемировского районов Воронежской области. Клиническое обследование детей с заболеваниями почек проводилось на базе педиатрического отделения для детей раннего возраста и нефрологического отделения БУЗ ВО «ВОДКБ №1».

2.1. Общая характеристика детей 1 и 2 групп здоровья

Для создания региональных нормативов физического развития детей использовался генерализирующий метод. В 2011-2014 гг. изучены показатели физического развития детей города Воронежа и районов Воронежской области в возрасте от 1 года до 18 лет. Основные антропометрические параметры (длина тела, масса тела, индекс массы тела) оценены у 6870 детей. Для включения в региональные справочные показатели отобраны дети, соответствующие следующим критериям:

- родившиеся доношенными,

- не имеющие нарушений роста и питания в течение жизни и в период обследования,
- не имеющие хронической патологии в течение жизни и относящиеся к 1 и 2 группам здоровья на момент обследования.

Отбор детей в соответствии с указанными критериями проводился путем опроса и анализа медицинской документации (медицинская карта, история развития ребенка, карта диспансерного наблюдения и т.п.). Из окончательной группы исключены дети, чьи показатели физического развития выходили за границы используемых статистических методов.

Всего для составления региональных нормативов физического развития отобрано 6008 детей в возрасте от 1 года до 18 лет, средний возраст составил 9,4 лет (стандартное отклонение (СО) - 4,9; 95% доверительный интервал (ДИ) - от 9,2 до 9,5 лет; ошибка среднего - 0,06), медиана - 9,5 лет (коэффициент асимметрии -0,06, коэффициент эксцесса -1,16). Распределение детей по возрастным группам представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Возрастные группы здоровых детей и подростков

Возраст, лет	Всего детей		Мальчики		Девочки	
	абс.	%*	абс.	%*	абс.	%*
1	433	7,2	227	7,7	206	6,7
2	297	4,9	159	5,4	138	4,5
3	311	5,2	162	5,5	149	4,9
4	380	6,3	190	6,4	190	6,2
5	347	5,8	155	5,2	192	6,3
6	393	6,5	189	6,4	204	6,7
7	291	4,8	141	4,8	150	4,9
8	371	6,2	184	6,2	187	6,1
9	373	6,2	176	5,9	197	6,5
10	423	7,1	216	7,3	207	6,8

Продолжение таблицы 2.1

Возраст, лет	Всего детей		Мальчики		Девочки	
	абс.	%*	абс.	%*	абс.	%*
11	325	5,4	165	5,6	160	5,2
12	331	5,5	160	5,4	171	5,6
13	300	5,0	136	4,6	164	5,4
14	465	7,7	202	6,8	263	8,6
15	415	6,9	200	6,8	215	7,1
16	322	5,4	168	5,7	154	5,1
17	231	3,9	128	4,3	103	3,4
Всего	6008	100	2958	100	3050	100

Примечание – * процент от общего числа обследованных детей

Группы детей 1-го года, с 3-й по 6-й и с 8-го по 16-й год жизни представлены равномерно (5,0-7,6% от общего числа наблюдений). Несколько меньше детей в возрастных группах 2 года (4,9%), 7 лет (4,8%) и в группе 17-летних подростков (3,9%).

Среди всех детей было 2958 мальчиков (49,2%) и 3050 девочек (50,8%). Во всех возрастных группах соотношение мальчиков и девочек было равнозначным. В городе Воронеже и городских поселениях области проживало 3740 детей (62,0%), остальные 2292 ребенка (38,0%) были из сельских районов. Распределение детей, проживающих в городских и сельских поселениях, по разным возрастным группам представлено в таблице 2.2.

Возрастные группы с 7 до 17 лет представлены в равной мере, как жителями города, так и жителями села. Большинство детей в возрасте от 1 года до 6 лет (86,6 – 91,3%) проживали в городе.

Таблица 2.2 – Соотношение городских и сельских детей 1 и 2 групп здоровья

Возраст, лет	Жители города		Жители села	
	абс.	%*	абс.	%*
1	375	86,6	58	13,4
2	272	91,6	25	8,4
3	283	91,0	28	9,0
4	348	91,6	32	8,4
5	314	90,5	33	9,5
6	359	91,3	34	8,7
7	132	45,4	159	54,6
8	159	42,9	212	57,1
9	162	43,4	211	56,6
10	198	46,8	225	53,2
11	151	46,5	174	53,5
12	161	48,6	170	51,4
13	151	50,3	149	49,7
14	208	44,7	257	55,3
15	166	40,0	249	60,0
16	155	48,1	167	51,9
17	131	56,7	100	43,3
Всего	3725	62,0	2283	38,0

Примечание – * процент от общего числа обследованных детей в данной возрастной группе

У детей учитывались дата рождения и дата проведения антропометрического измерения, вычислялся точный хронологический возраст ребенка по формуле: (дата текущего измерения – дата рождения)/365,25, проводились антропометрические измерения, оценивалась группа здоровья. У всех детей измерялись основные показатели физического развития – длина тела (стоя), масса тела, рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) по формуле: масса

тела (кг) / длина тела (м^2). Все измерения проводились подготовленным медицинским персоналом (медицинские сестры и врачи-педиатры) в первой половине дня с использованием стандартной методики измерения и специально предназначенным для этой цели оборудованием (весы медицинские, ростомер) с погрешностью измерения массы тела 100 грамм и длины тела 7 мм [5].

Используя данные медицинской документации, определялась группа здоровья ребенка. Деление детей по группам здоровья проводилось в соответствии с Инструкцией о комплексной оценке состояния здоровья детей (Приложение №1 к приказу Минздрава России от 30.12.2003 г. № 621 «О комплексной оценке состояния здоровья детей») [85]. Группа здоровых детей для составления региональных нормативов физического развития включала детей 1 группы здоровья, которые имели нормальное физическое и психическое развитие и не имели анатомических дефектов, функциональных и морфофункциональных отклонений и детей 2 группы здоровья, у которых отсутствовали хронические заболевания, имелись некоторые функциональные и морфофункциональные нарушения.

2.2. Характеристика пациентов с рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей

Изучение показателей физического развития проведено ретроспективно у детей с инфекцией мочевыводящих путей, проходивших лечение в педиатрическом и нефрологическом отделениях Воронежской областной детской клинической больницы №1 в течение 2011-2015 гг.

Для изучения особенностей физического развития у детей с заболеваниями почек выбрана группа пациентов с рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей, включая пиелонефрит. Это частая патология в детском возрасте, имеющая прогрессирующее течение, которая может приводить к развитию хронической болезни почек. Группа больных включала 220 детей, находившихся на обследовании и лечении в стационаре в связи с обострениями инфекции

Таблица 2.3 – Характеристика группы детей с инфекцией мочевыводящих путей

Показатели	Дети с ИМВП (220 пациентов)	p*
Возраст, лет	1 – 17	
Медиана (25; 75 перцентили), лет	9,6 (6,1; 13,9)	
Пол, абс. (%): мальчики	68 (30,9)	<0,001
девочки	152 (69,1)	
Место проживания, абс. (%): город	111 (50,5)	0,925
село	109 (49,5)	

В группе детей с ИМВП преобладали девочки ($p < 0,001$). Соотношение городских и сельских пациентов достоверно не различалось.

Ранее в исследованиях физического развития у детей с пиелонефритом, проведенных на кафедре госпитальной педиатрии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, выявлены отличия антропометрических показателей у детей в группах до 5 лет и старше 10 лет [124]. Учитывая особенности течения пиелонефрита у детей разного возраста, среди всех пациентов с ИМВП выделены три возрастные группы (рисунок 1): дети до 5 лет, 5 – 10 лет и старше 10 лет.

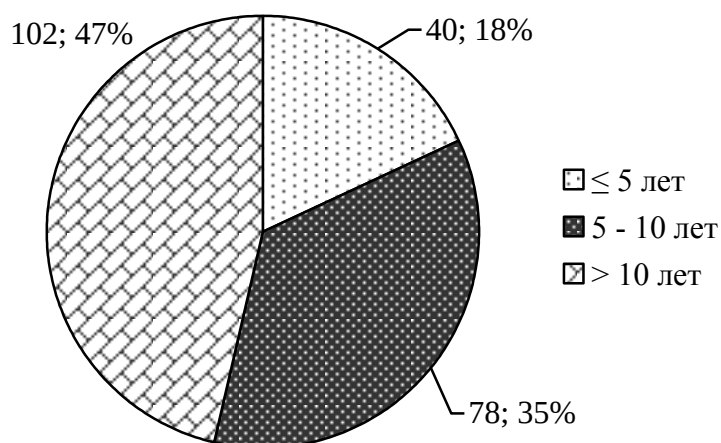


Рисунок 2.1 – Распределение детей с инфекцией мочевыводящих путей по возрастным группам (абс., %)

Основная часть детей, включенных в исследование, представлена пациентами в возрасте старше 10 лет, меньше всего было детей в возрасте до 5 лет. Соотношение мальчиков и девочек в каждой из возрастных групп детей представлено в таблице 2.4.

Таблица 2.4 – Возрастные группы детей с инфекцией мочевыводящих путей

Возраст	Группа пациентов, абс. (%*)		
	мальчики	девочки	p
до 5 лет	8 (20)	32 (80)	0,005
от 5 до 10 лет	27 (35)	51 (65)	0,052
старше 10 лет	33 (32)	69 (68)	0,011
Всего	68 (31)	152 (69)	<0,001

Примечание – * указан процент мальчиков и девочек среди детей данной возрастной группы

На всех пациентов заполняли разработанные карты, представленные в приложении Б, которые включали данные массы и длины тела при рождении, возраст родителей, число беременностей и родов, характер вскармливания и другие факторы, которые могли влиять на показатели физического развития. При

клиническом осмотре измеряли длину тела стоя (рост) ребенка с помощью станкового деревянного ростомера и массу тела с помощью медицинских весов, рассчитывали индекс массы тела. Всем больным исследовали клинический и биохимический анализ крови, анализы мочи, проводили трехкратно посевы мочи на микрофлору, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и мочевого пузыря до и после мочеиспускания, по показаниям проводили цистографию, внутривенную урографию, радиоизотопную (с Tc99) скintiграфию почек, магнитно-резонансную или компьютерную томографию (МРТ/КТ) почек.

Среди всех пациентов у 169 детей (76%) подтвержден диагноз рецидивирующего пиелонефрита, протекающего на фоне имеющихся врожденных аномалий почек и мочевых путей или нейрогенной дисфункции мочевого пузыря (таблица 2.5). Критериями диагноза пиелонефрита являлись: подъем температуры $\geq 38^{\circ}\text{C}$, бактериурия $\geq 10^5$ КОЕ/мл, лейкоцитурия > 3 -5 лейкоцитов в поле зрения. Учитывались также другие симптомы: боли в животе, дизурии, признаки интоксикации.

Таблица 2.5 – Врожденные аномалии развития почек и мочевых путей у обследованных детей

Нозологические формы	Группа пациентов	
	№	абс. (%)*
Обструкция мочевых путей (стриктура мочеточника, мочекаменная болезнь, добавочные сосуды)	1	35 (15,9)
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) II – V степени	2	43 (19,5)
Врожденные аномалии почек (гипоплазия одной или двух почек, удвоение, подковообразная почка)	3	55 (25,0)
Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря	4	36 (16,4)
Всего	169 (76,8)	

Примечание – * частота встречаемости детей данной группы среди всех пациентов с ИМВП (220 человек)

Обструкция мочевых путей подтверждалась при проведении внутривенной урографии или магнитно-резонансной (компьютерной) томографии (МРТ/КТ); диагноз ПМР определялся посредством цистографии; нейрогенная дисфункция мочевого пузыря подтверждалась при проведении УЗИ до и после мочеиспускания и проведении урофлоуметрии; гипоплазия почек была установлена при проведении УЗИ с доплером и МРТ/КТ почек. Шесть детей (2,7%) были прооперированы по поводу обструкции мочевых путей (имевшейся стриктуры мочеточника) или ПМР высокой степени (III-V).

У всех детей проводили расчет скорости клубочковой фильтрации для оценки стадии ХБП по формуле Шварца [60, 127]. Среди 220 детей с ИМВП наблюдалось 117 пациентов с хронической болезнью почек 1-3 стадии (56,8%). Детей с 1 стадией ХБП было 100 человек (85,5%), со 2 стадией – 13 детей (11,1%), с 3 стадией – 4 ребенка (3,4%).

Показатели физического развития детей с ИМВП оценивались с использованием стандартов физического развития ВОЗ и разработанных региональных нормативов физического развития. Выполнена оценка влияния особенностей физического развития (недостаток/ избыток роста или массы тела) на течение заболевания у пациентов.

2.3. Общая характеристика и методы оценки данных мониторинга флоры мочи у детей с инфекцией мочевыводящих путей

У пациентов с инфекцией мочевыводящих путей проведен анализ данных микробиологического мониторинга. Использовались результаты посевов мочи у детей, госпитализированных в Воронежскую областную детскую клиническую больницу №1 в 2013-2015 годах и данные обследования детей с ИМВП в ВОДКБ №1 в 2015 году. Выделение возбудителей в посевах мочи, определение степени бактериурии и резистентности к антибактериальным препаратам выполнялись в бактериологической лаборатории Воронежской областной детской клинической больницы №1 (зав. лабораторией Ахматова С.Н.). Для изучения динамики

изменения структуры и антибиотикорезистентности микрофлоры мочи на протяжении 15 лет проводилось сравнение полученных данных с результатами микробиологического мониторинга ВОДКБ №1 2000-2003 годов [122].

Для исследования микрофлоры мочи у детей с инфекцией мочевыводящих путей анализировались результаты трехкратных посевов мочи, взятой из средней струи во время произвольного мочеиспускания, на твердые питательные среды с целью выделения возбудителя инфекции, определения степени бактериурии и устойчивости выделенных возбудителей к антибактериальным препаратам. Посев мочи для исследования собирался до начала антибактериальной терапии или с учетом периода элиминации антибиотика из организма. Перед сбором мочи проводился туалет наружных половых органов, при необходимости антисептическая обработка.

Общая характеристика данных микробиологического мониторинга флоры мочи у пациентов в 2013-2015 гг. представлена в таблице 2.6.

Таблица 2.6 – Характеристика проб мочи, используемых для оценки данных микробиологического мониторинга

Показатели*	2013	2014	2015
Всего проб мочи, абс.	5850	4936	6403
– у детей от 3 месяцев до 3 лет, абс. (%)	754 (12,9)	1391 (28,2)	1426 (22,3)
– у детей старше 3 лет, абс. (%)	5096 (87,1)	3545 (71,8)	4977 (77,7)
Пробы мочи с положительным результатом, абс. (%)	716 (12,2)	756 (15,3)	805 (12,6)
– у детей от 3 месяцев до 3 лет, абс. (%)	236 (31,3)	467 (33,6)	439 (30,8)
– у детей старше 3 лет, абс. (%)	480 (9,4)	289 (8,2)	366 (7,4)

Примечание – * указан процент проб данного вида среди общего количества проб мочи

Учитывались посевы мочи как с выделенными возбудителями, так и с отсутствием бактериурии (таблица 2.6). Для последующего анализа отбирались только пробы мочи с наличием бактериурии, соответствующей диагностическим критериям [4]. Не включались в исследование посевы со смешанной микрофлорой, где невозможно было провести идентификацию микроорганизмов. К посевам с положительным результатом (таблица 2.6) относили посевы, в которых соответствующий возбудитель выделялся в диагностическом титре. Относительное количество положительных посевов мочи было выше у детей младшей возрастной группы (от 3 месяцев до 3 лет), чем у детей старше 3 лет и мало изменялось по годам наблюдений. Полученные отличия частоты положительных посевов мочи, вероятно, связаны с большим числом повторных контрольных исследований у детей старшего возраста, у которых легче собрать мочу для анализа.

Интерпретацию результатов бактериологического исследования проводили в соответствии с действующими рекомендациями [4]. Учитывали количество выделенных бактерий (моно- или смешанная культура), их уropатогенность и титр в моче. Диагностически значимые титры выделенных культур бактерий определяли в соответствии с их классификацией (таблица 2.7).

Таблица 2.7 – Диагностические титры возбудителей ИМП в моче [4]

Возбудители ИМП	Наименования возбудителей	Диагностический титр
Первичные возбудители ИМП (группа I)	<i>E. coli</i> , <i>S. saprophyticus</i> , лептоспиры, сальмонеллы, микобактерии	$\geq 10^3$ КОЕ/мл
Вторичные возбудители ИМП (группа II):	<i>Enterobacter</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>P. mirabilis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Citrobacter</i> spp., <i>Morganella</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>C. urealyticum</i> , <i>Haemophilus</i> spp., <i>S. pneumoniae</i>	монокультура: муж - 10^3 КОЕ/мл, жен - 10^4 КОЕ/мл вместе с другой культурой $\geq 10^5$ КОЕ/мл

Продолжение таблицы 2.7

Возбудители ИМП	Наименования возбудителей	Диагностический титр
Сомнительные возбудители ИМП (группа III):	Коагулазо-негативные стафилококки (за исключением <i>S. saprophyticus</i>), <i>S. agalactiae</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	$\geq 10^5$ КОЕ/мл
Представители нормальной микрофлоры уретры и половых органов	<i>G. vaginalis</i> , α -стрептококки, лактобациллы, бифидобактерии, дифтероидные палочки	изоляция из мочи не имеет диагностического значения

Для оценки данных антибиотикорезистентности выделенных микроорганизмов использовались данные микробиологического мониторинга 2015 года. Для исследования антибиотикорезистентности отбирались посевы мочи, в которых возбудитель был выделен в диагностическом титре (таблица 2.7).

Определение чувствительности выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам проводилось диско-диффузионным методом с использованием агара Мюллер-Хинтон согласно действующим клиническим рекомендациям [40]. Контроль воспроизводимости и точности процедуры определения чувствительности при каждой постановке теста проводился с использованием эталонных штаммов, рекомендуемых действующими нормативными документами.

Часть штаммов микроорганизмов проходила окончательную видовую идентификацию с определением чувствительности к антимикробным препаратам в лаборатории НИИ антимикробной химиотерапии (НИИАХ, Смоленск) в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН (2011–2012 гг.).

При составлении наборов антибиотиков для исследования устойчивости микроорганизмов учитывались действующие клинические рекомендации. В

наборы включали антибиотики, обладающие природной активностью и доказанной эффективностью в отношении соответствующих микроорганизмов [40, 122].

Для того, чтобы подействовать на чувствительные микроорганизмы, препарат должен создать в очаге инфекции концентрацию, превышающую минимальную подавляющую концентрацию для данного возбудителя. Деление микроорганизмов на чувствительные и устойчивые (резистентные) осуществляется путем соотношения минимальной ингибирующей рост микробов концентрации препарата, определяемой в лабораторных условиях, концентрации этого же препарата, создаваемой в очаге инфекции при введении терапевтических доз. Интерпретация результатов определения чувствительности основана на установлении зависимости между размерами зон задержки роста испытуемых культур вокруг дисков с антибиотиками и значениями минимальной подавляющей концентрации соответствующих антибиотиков в отношении тех же культур [40, 122].

Согласно рекомендациям Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST) для определения клинической чувствительности/устойчивости используются следующие категории: «чувствительный», «умеренно-резистентный» и «резистентный (устойчивый)» к антибактериальному препарату микроорганизм [40].

Для лечения детей с инфекцией мочевыводящих путей антибактериальные препараты применяли в возрастных дозах в соответствии с инструкциями по медицинскому применению препаратов [18]. Продолжительность курсов лечения одним препаратом составляла 7-10 дней.

2.4. Характеристика пациентов с нефротическим синдромом

Изучение особенностей физического развития при заболеваниях почек гломерулярной этиологии проведено на базе нефрологического и педиатрического отделений БУЗ ВО «ВОДКБ №1». Выполнен ретроспективный анализ историй болезни 89 пациентов с идиопатическим нефротическим синдромом, госпитализированных в стационар в 1999-2014 годах. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.2.

Среди всех детей было 50 мальчиков (56,2%) и 39 девочек (43,8%). Дети поступали в стационар неоднократно. В зависимости от возраста дебюта нефротического синдрома были выделены следующие группы пациентов (таблица 2.8).

Таблица 2.8 – Группы детей в зависимости от возраста дебюта нефротического синдрома

Возраст	Все дети		Мальчики		Девочки	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
до 3 лет	30	33,7	13	26,0	17	43,6
от 3 лет до 10 лет	40	44,9	26	52,0	14	35,9
старше 10 лет	19	21,3	11	22,0	8	20,5
Всего	89	100	50	100	39	100

Для каждого ребенка учитывали следующие данные: возраст на момент дебюта заболевания, пол, вид получаемой терапии (стандартная терапия, пульс-терапия метилпреднизолоном, прием цитостатиков), время, необходимое для достижения ремиссии, прогноз заболевания, показатели физического развития (длина тела, масса тела), рассчитывали ИМТ. Для сравнительной оценки показателей физического развития детей разного пола и возраста вычисляли Z-оценки с использованием программы WHO AnthroPlus [332] и созданных региональных нормативов (приложение А).

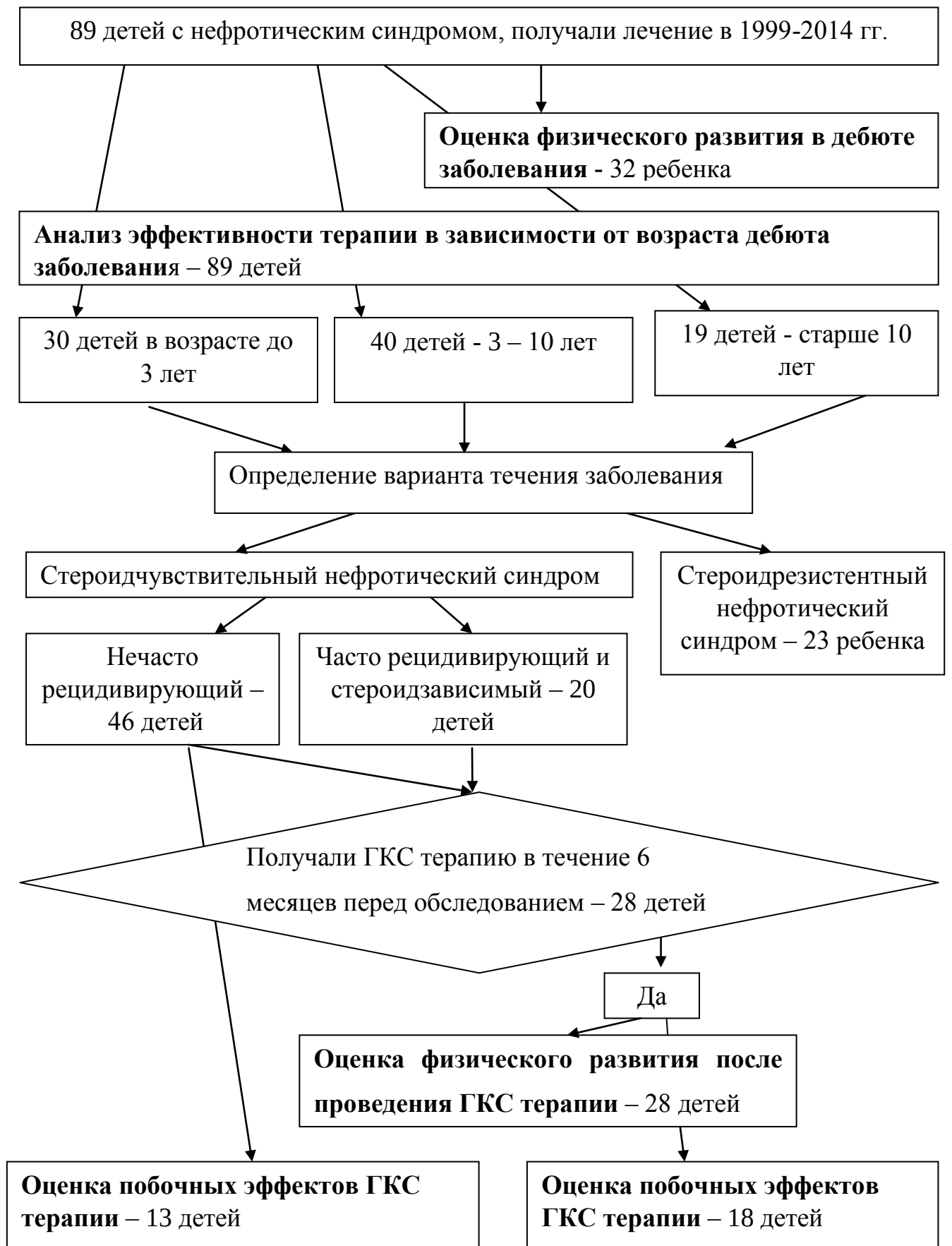


Рисунок 2.2 – Дизайн исследования эффективности и безопасности терапии нефротического синдрома у детей

Диагноз нефротического синдрома устанавливали на основании: наличия протеинурии >40 мг/м²/час, гипоальбуминемии <25 г/л или отеков и гиперлипидемии [39, 41]. Терапия заболевания у детей проводилась в соответствии с протоколом Международной группы по заболеваниям почек у детей (International Study of Kidney Disease in Children, ISKDC) и Федеральными клиническими рекомендациями [39, 41]. Преднизолон назначался в дозе 60 мг/м²/сутки или 2 мг/кг/сутки ежедневно в 3 приема в течение 6 недель, затем 40 мг/м²/48 часов в альтернирующем режиме в течение 4-6 недель с последующим снижением дозы на 5-10 мг в неделю – до полной отмены («стандартная» терапия) [41]. Рецидив заболевания лечили преднизолоном в дозе 60 мг/м²/сутки или 2 мг/кг/сутки ежедневно в 3 приема до 3-х нормальных анализов мочи (протеинурия менее 0,2 г/л), затем продолжали терапию преднизолоном в альтернирующем режиме 40 мг/м²/48 часов в течение 4-6 недель с последующим снижением дозы на 5-10 мг в неделю до полной отмены [39, 41, 177].

В зависимости от ответа ребенка на терапию глюкокортикостероидами выделяли следующие варианты течения нефротического синдрома (таблица 2.9).

Таблица 2.9 – Термины и определения нефротического синдрома у детей [64, 39, 41]

стероидчувствительный нефротический синдром	достигается полная ремиссия заболевания на фоне терапии преднизолоном в дозе 2 мг/кг/сутки или 60 мг/м ² /сутки в течение четырех недель
стероидчувствительный нечасто рецидивирующий	после достижения ремиссии по окончании первого курса стероидной терапии рецидивы отмечаются реже, чем 2 раза в 6 месяцев
стероидчувствительный часто рецидивирующий	после достижения ремиссии рецидивы наблюдаются не реже 2 раз в 6 месяцев
стероидчувствительный стероидзависимый	рецидив развивается при снижении дозы преднизолона или не позднее, чем через 2 недели после отмены препарата

Продолжение таблицы 2.9

Термин	Определение
стероидрезистентный	отсутствие ремиссии после 8 недель лечения преднизолоном в дозе 2 мг/кг/сутки или 60 мг/м ² /сутки

При отсутствии ремиссии заболевания после лечения преднизолоном в дозе 2 мг/кг/сутки или 60 мг/м²/сутки в течение 6-8 недель «стандартная» терапия дополнялась пульс-терапией метилпреднизолоном, включающей от 3 до 6 внутривенных введений метилпреднизолона в дозе 30 мг/кг через день с последующим переходом на альтернирующую терапию преднизолоном в дозе 2 мг/кг/48 часов [39, 41].

В терапии часто рецидивирующего, стероидзависимого и стероидрезистентного нефротического синдрома применяли цитостатики: лейкеран, циклоспорин А, циклофосфамид, микофенолата мофетил. Режимы дозирования препаратов учитывали Федеральные клинические рекомендации и действующие инструкции по медицинскому применению препаратов [18, 41].

Длительность наблюдения за пациентами составила от 2 до 15 лет. Разный период наблюдения был связан с выбыванием детей из-под наблюдения по достижению ими возраста 18 лет.

Оценку побочных эффектов глюкокортикостероидной терапии проводили у детей со стероидчувствительным нефротическим синдромом, госпитализированных в нефрологическое отделение БУЗ ВО «ВОДКБ №1» в 2011-2014 гг. Выполнен ретроспективный анализ историй болезни 31 пациента в возрасте от 3 до 18 лет, медиана возраста (25; 75 перцентили) – 7,0 (5,3; 9,8) лет. Мальчиков было 16 человек (51,6%), девочек – 15 детей (48,4%).

Для оценки побочных эффектов фармакотерапии среди всех пациентов выделили две группы в зависимости от времени приема глюкокортикостероидов по отношению к текущей госпитализации пациента (таблица 2.10). Дети 1-й группы получали глюкокортикостероиды (преднизолон) в течение 6 месяцев до

поступления в стационар и продолжали получать в период госпитализации. Пациенты 2-й группы не получали глюкокортикостероиды 6 месяцев и более до поступления в стационар.

Таблица 2.10 – Характеристика групп пациентов со стероидчувствительным нефротическим синдромом

Показатели	Группа 1 (18 детей)	Группа 2 (13 детей)	p
Число детей с нечасто рецидивирующим НС	11	13	0,025
Число детей с ЧРНС	4	-	0,120
Число детей с СЗНС	3	-	0,245

В 1-ю группу, кроме детей с нечасто рецидивирующим вариантом течения нефротического синдрома, вошли пациенты с часто рецидивирующим и стероидзависимым нефротическим синдромом. У них не было перерывов в приеме глюкокортикостероидов длительностью 6 месяцев и более. Все дети 2-й группы имели нечасто рецидивирующее течение заболевания. Данная группа включала пациентов, поступающих на обследование в стадии ремиссии нефротического синдрома (длительность ремиссии до 13 лет).

Большинство детей (21 ребенок, 67,7%) поступали в стационар неоднократно, всего в период исследования было 87 госпитализаций, 4,1 госпитализация на 1 ребенка (таблица 2.11).

В 37 случаях (42,5%) пациенты поступали в стационар в период обострения, в 50 случаях (57,5%) – в период ремиссии. Все дети 1-й группы госпитализировались с обострением нефротического синдрома. Поступление в период ремиссии у пациентов 1-й группы сопровождалось продолжением курса глюкокортикостероидной терапии. Пациенты 2-й группы, поступавшие в период ремиссии, не получали ГКС. Среди пациентов 2-й группы 2 ребенка (15,4%) имели за 3 года наблюдения по 1 рецидиву нефротического синдрома после ремиссии 24 и 37 месяцев.

Таблица 2.11 – Госпитализации пациентов со стероидчувствительным нефротическим синдромом

Показатели	Группа 1 (18 детей)		Группа 2 Нечасто рецидивирующий НС (13 детей)	p
	Нечасто рецидивирующий НС (11 детей)	ЧРНС и СЗНС (7 детей)		
Количество госпитализаций				
– всего	43	28	16	0,019
– на 1 пациента	3,9	4,0	1,2	–
– в период обострения, абс. (%)	21 (49)	14 (50)	2 (15)	0,077

Для оценки влияния глюкокортикостероидной терапии на показатели физического развития у детей 1-й и 2-й групп сравнивали данные одной госпитализации для каждого ребенка – на фоне приема максимальной дозы глюкокортикостероидов (1-я группа) и в период наиболее длительной ремиссии заболевания (2-я группа).

2.5. Методы оценки физического развития детей

Оценку полученных данных физического развития детей проводили путем сравнения со стандартами ВОЗ и региональными нормативами 1997-1999 и 2011-2014 гг. с использованием Z-оценок и центильным методом. Z-оценки вычислялись по методике, предложенной ВОЗ, с использованием программы WHO AnthroPlus, что позволило обеспечить однородность сравниваемых групп пациентов по полу и возрасту [332].

Z-оценки имеют стандартное нормальное распределение, следовательно, ожидаемое среднее значение полученной выборки должно быть равно нулю, а стандартное отклонение единице. Полученные у детей значения указывали, во сколько раз текущие наблюдения отличались от стандартных, т. е. данных

здоровых детей того же пола и возраста или стандартов ВОЗ. Отрицательные значения Z-оценок свидетельствовали о снижении показателя у ребенка относительно средних величин здоровых детей, а положительные – о повышении.

Центильные коридоры и Z-оценки связаны между собой стандартным нормальным распределением. Соотношение перцентилей и Z-оценок представлено на рисунке 2.3 и в таблице 2.12.

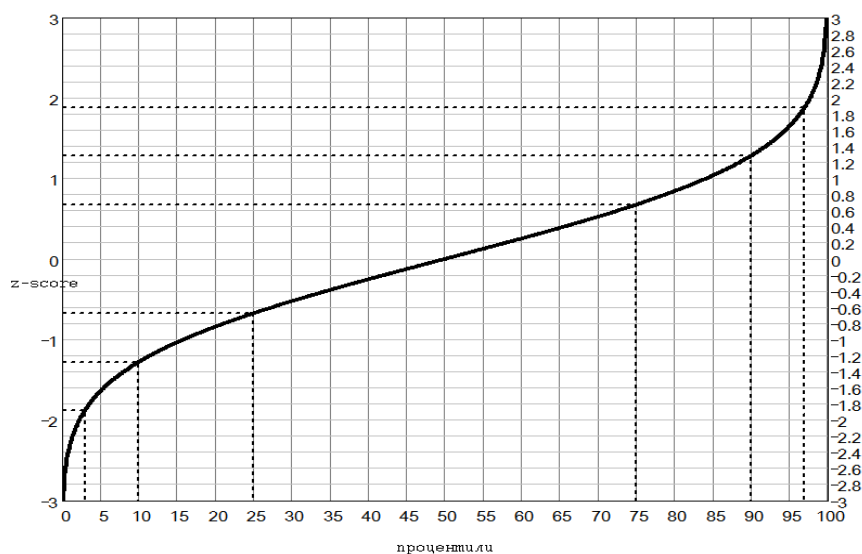


Рисунок 2.3 – Соотношение перцентилей и Z-оценок

Таблица 2.12 – Границы центильных коридоров по шкале Z-оценок

№ центильного коридора	перцентильные границы	Z-оценка		диапазон Z-оценок
		верхняя граница	нижняя граница	
1	до 3	-1,881	∞	1,119
2	3 – 10	-1,282	-1,881	0,599
3	10 – 25	-0,674	-1,282	0,607
4	25 – 75	0,674	-0,674	1,349
5	75 – 90	1,282	0,674	0,607
6	90 – 97	1,881	1,282	0,599
7	выше 97	∞	1,881	1,119

При анализе Z-оценок длины тела для возраста (Height-for-age-Z-score, HAZ) к возрастной норме относили значения в диапазоне от -2 до +2, низкорослость диагностировали при значениях HAZ менее -2, высокий рост – более +2 [331].

Индекс массы тела является более информативным показателем для оценки недостаточности или избыточности питания у детей и подростков, чем масса тела, стандартные нормативы массы тела предложены ВОЗ только для детей до 10 лет [331, 332]. Значения Z-оценок ИМТ рассчитывали с использованием стандартных нормативов ВОЗ согласно Федеральным клиническим рекомендациям по лечению детей с эндокринными заболеваниями [110]. К нормальным значениям ИМТ для возраста (Body-mass-index-for-age-Z-score, BAZ) относили показатели, находящиеся в диапазоне от -1 до +1, легкая недостаточность питания включала диапазон от -1 до -2, недостаточность питания или истощение определяли при величинах BAZ менее -2, избыток массы тела – при величинах BAZ от +1 до +2, ожирение - +2 и более [15, 110].

При оценке центильным методом измеренное значение длины, массы тела или ИМТ сравнивали с представленными в таблице для заданного пола и возраста справочными значениями и устанавливали центильный коридор, соответствующий выбранному значению. Критерии оценки представлены в таблице 2.13.

Таблица 2.13 – Оценка показателей физического развития центильным методом [5, 7]

Центильный коридор	Значения перцентилей	Оценка	Мероприятия
4 - 5	25 - 75	нормальные значения	—
3 6	10 – 25 75 - 90	ниже среднего выше среднего	наблюдение педиатра (зона повышенного внимания)

Продолжение таблицы 2.13

Центильный коридор	Значения перцентилей	Оценка	Мероприятия
2 7	3 – 10 90 - 97	низкие высокие	консультация врача-специалиста (зона риска)
1 8	менее 3 выше 97	очень низкие очень высокие	лечебные мероприятия

2.6. Методы расчета нормативов физического развития детей

Для построения региональных справочных материалов был выбран подход на основе трансформации первичных данных к нормальному распределению, известный как построение LMS-моделей. Его использование основано на том, что степенная трансформация Бокса-Кокса:

$$Y^*(\lambda) = \begin{cases} (Y^\lambda - 1) / \lambda, & \lambda \neq 0 \\ \log(Y), & \lambda = 0 \end{cases} \quad (2.1),$$

позволяет устранить асимметричность формы распределения исходных данных, стабилизировать дисперсию ошибок, избавиться от нелинейности и включает все известные простые преобразования (степенные, логарифмическое, обратное, квадратного и кубического корня).

Модифицированная с учетом нормализации случайных величин трансформация Бокса-Кокса каждого выборочного значения позволяет получить стандартизованную величину Z, распределенную по нормальному закону:

$$z = \begin{cases} \frac{\left(\frac{y}{\mu}\right)^\lambda - 1}{\lambda \cdot (\sigma / \mu)}, & \lambda \neq 0 \\ \frac{\log(y / \mu)}{\sigma / \mu}, & \lambda = 0 \end{cases} \quad (2.2),$$

где μ – медиана значений y , σ – среднее квадратичное отклонение значений y .

Так как параметры трансформации, являясь статистическими характеристиками положения, рассеивания и формы, зависят от возраста, то они

рассматриваются как функции независимой переменной x . Замена параметров трансформации функциями независимого переменного приводит к формуле преобразования измеренного значения y к величине z , имеющей стандартное нормальное распределение:

$$z = \begin{cases} \frac{\left(\frac{y}{M(x)}\right)^{L(x)} - 1}{L(x) \cdot S(x)}, & L(x) \neq 0 \\ \frac{\log(y/M(x))}{S(x)}, & L(x) = 0 \end{cases} \quad (2.3),$$

где $L(x)$ – функция, представляющая возрастную зависимость степени трансформации, устраняющей асимметричность распределения показателя для заданного значения t ;

$M(x)$ – функция, представляющая возрастную зависимость медианы показателя;

$S(x)$ – функция, представляющая возрастную зависимость коэффициента вариации показателя.

Таким образом, возрастные зависимости параметров распределения $L(x)$, $M(x)$ и $S(x)$ – коэффициента трансформации, медианы и коэффициента вариации (отношения стандартного отклонения к медиане), представляют математическую модель исследуемого показателя физического развития. Оценка параметров этих функций производилась по выборочным данным. Форма и вид функции также зависели от выборочных данных. Задача построения справочной модели физического развития решалась путем выбора вида функций $L(x)$, $M(x)$ и $S(x)$ на основании базисных данных исследования с оценкой параметров этих функций с применением прикладного программного обеспечения MathCad 13.

2.7. Методы статистической обработки результатов исследования

Анализ данных проводился с использованием пакета статистической обработки Statistica 6.1 и программы Biostat (версия 4.03).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описаны с указанием среднего значения и стандартного отклонения. Проверка согласия наблюдаемого распределения с нормальным распределением осуществлялась по

критерию Шапиро-Уилкса. Сравнение количественных показателей в двух группах выполнено с применением t-теста Стьюдента для независимых выборок. При отклонении гипотезы о нормальном распределении исследуемых показателей для анализа различий в двух группах использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Такие показатели описаны с указанием медианы и 25, 75 перцентилей.

Качественные номинальные и порядковые данные описаны частотой встречаемости, представленной в виде абсолютного значения (n) и относительного (%). Для сравнения качественных показателей использовали критерий χ^2 , в случаях малого размера выборок (при числе наблюдений в одной из ячеек четырехпольной таблицы <5) точный критерий Фишера и критерий χ^2 с поправкой Йетса для таблиц 2×2 .

Для выявления влияния двух и более градаций исследуемого фактора на параметры физического развития использовался дисперсионный анализ ANOVA. В случае опровержения гипотезы о нормальности распределения анализируемого показателя в выборке вместо дисперсионного анализа использовался его непараметрический аналог – ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса с использованием критерия Манна-Уитни для проведения попарных сравнений.

Установление причинно-следственной связи между показателями физического развития и другими параметрами проводилось путем расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Для определения индивидуального прогноза течения НС у детей с учетом возраста дебюта заболевания и проводимой терапии в период дебюта использован расчет показателей чувствительности и специфичности на основе четырехпольных таблиц сопряженности и метода ROC-анализа с построением ROC-кривых (Receiver operating characteristic) [19]. Показатель площади под кривой ROC (ROC AUC – Area under ROC) представлен в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего с вычислением 95% доверительного интервала (ДИ).

При проверке статистических гипотез принимался 5% уровень значимости.

ГЛАВА 3. НОРМАТИВЫ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ

3.1. Современные нормативы физического развития детей Воронежской области

Значения длины и массы тела здоровых детей и подростков Воронежской области использованы для разработки региональных нормативов физического развития детей.

Выполнен статистический анализ значений длины тела девочек и мальчиков Воронежского региона в возрасте от 1 года до 18 лет. Полученные результаты представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Значения длины тела детей 1 – 18 лет Воронежской области

Возраст, лет	Пол*	Статистические характеристики длины тела, см					p**
		Среднее значение	Стандартное отклонение	Медиана	Минималь- ное значение	Максима- льное значение	
1	д	78,2	4,7	77	69	96	0,004
	м	79,7	4,9	79	68	97	
2	д	93,3	5,4	93	76	104	0,402
	м	93,8	5,3	94	76	110	
3	д	99,7	5,4	100	82	114	0,014
	м	101	4,1	101	91	113	
4	д	107	4,4	107	95	119	0,023
	м	108,1	4,9	108	92	126	
5	д	113,9	5,5	114	104	133	0,881
	м	114,6	5,0	114	104	134	
6	д	120,4	5,0	120	109	135	0,396
	м	120,8	5,2	121	109	137	

Продолжение таблицы 3.1

Возраст, лет	Пол*	Статистические характеристики длины тела, см					p**
		Среднее значение	Стандартное отклонение	Медиана	Минималь ное значение	Максима льное значение	
7	д	125,3	5,6	125	111	139,1	0,075
	м	126,4	5,6	126	112	144	
8	д	131,2	5,3	131,4	109	146,4	0,034
	м	132,4	5,9	132,8	114	148,7	
9	д	137,1	5,9	136,6	120,5	156	0,721
	м	136,9	6,5	136,9	118	159	
10	д	141,8	6,7	141,1	124	163	0,682
	м	142,1	6,4	142	127,4	159	
11	д	148,7	6,6	148,6	132,4	166	0,061
	м	147,3	6,6	146,5	132,8	166,5	
12	д	153,7	6,6	154	134	170	0,025
	м	151,6	7,3	150,9	133	175,5	
13	д	158,2	6,8	158	138	178	0,323
	м	159,1	7,9	159,8	133,4	180,5	
14	д	160,6	5,7	160,4	146,4	176,1	<0,001
	м	168,1	8,5	168,5	138	185,6	
15	д	162,3	5,2	162,4	148,3	177,3	<0,001
	м	172,5	7,1	172	155	195	
16	д	164,6	4,9	164	153,5	176	<0,001
	м	175	7,7	175,6	157,5	193	
17	д	165,8	6,6	165	152	184	<0,001
	м	177,4	6,8	177	157	194,6	

Примечания –

* - обозначения пола ребенка: д – девочки, м - мальчики

** - достоверность различий длины тела девочек и мальчиков в каждой возрастной группе

Длина тела детей характеризовалась большим разбросом полученных значений. Наиболее выраженные изменения получены у мальчиков в возрасте 12-16 лет: значения стандартного отклонения составляли от 7,1 до 8,5 см. Это указывало на неоднородность исследуемой популяции детей, среди них встречались подростки как с высокими, так и с низкими значениями длины тела.

Статистические характеристики массы тела детей 1–18 лет представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Значения массы тела детей 1 – 18 лет Воронежской области

Возраст, лет	Пол*	Статистические характеристики массы тела, кг					p**
		Среднее значение	Стандартное отклонение	Медиана	Минимальное значение	Максимальное значение	
1	д	10,5	1,5	10,3	7,8	19	<0,001
	м	11,2	1,5	11	7,9	16	
2	д	13,9	2,1	13,9	10	26	0,351
	м	14,2	1,8	14	10	22	
3	д	15,9	1,9	15,8	11,85	21,6	0,076
	м	16,3	2,0	16	10,9	23	
4	д	18,4	2,7	18,1	13	32,2	0,748
	м	18,3	2,2	18	13	27	
5	д	20,4	3,2	20	14,5	34,1	0,686
	м	20,5	2,7	20	13,4	34,7	
6	д	23,2	3,9	22,5	16,1	36,9	0,661
	м	23,2	3,5	23	16,2	37,4	
7	д	24,9	4,4	24,2	16,3	40	0,159
	м	25,6	3,9	25,1	18,6	39,2	
8	д	28,1	4,9	27,2	19,5	52	0,006
	м	29,6	5,4	28,6	19,3	51,8	

Продолжение таблицы 3.2

Возраст, лет	Пол*	Статистические характеристики массы тела, кг					p**
		Среднее значение	Стандартное отклонение	Медиана	Минималь ное значение	Максималь ное значение	
9	д	31,9	5,8	31,8	20	52,7	0,972
	м	31,9	5,6	31,2	21,2	53	
10	д	35,2	6,9	34,2	20,9	58,2	0,294
	м	35,6	6,7	34,6	24,5	56,7	
11	д	40,1	7,9	39,1	25	69,2	0,042
	м	38,5	6,6	37,6	25,2	59,2	
12	д	44,7	7,9	44,5	29,4	69,5	0,013
	м	42,8	6,7	42,7	29,8	62,6	
13	д	49,2	7,8	49	30,4	70,4	0,142
	м	48,0	7,8	47,9	31,7	66	
14	д	51,4	7,4	50,7	32	71	< 0,001
	м	56,1	9,4	55,5	32	82,6	
15	д	52,9	5,9	52	33,8	72,5	< 0,001
	м	60,3	7,8	60	43	86	
16	д	55,1	6,7	54,9	43	76	< 0,001
	м	63,6	8,7	62,2	46	90,1	
17	д	56,2	6,9	55,3	46,2	77,7	< 0,001
	м	67,9	8,8	67	50	95,3	

Примечания –

* - обозначения пола ребенка: д – девочки, м - мальчики

** - достоверность различий массы тела девочек и мальчиков в каждой возрастной группе

Значения массы тела детей, представленные в таблице 3.2, так же, как и значения длины тела, изменялись в широких пределах. Отношение максимальных значений массы тела к минимальным значениям было наименьшим в 3 года и 16-17 лет (в 1,7-1,9 раз), а у школьников 8-11 лет оно увеличилось до 2,7-2,8 раз. У

девочек разница минимальных и максимальных значений массы тела была более выраженной, чем у мальчиков.

На основе измерений длины и массы тела детей и подростков в возрасте от 1 года до 18 лет Воронежского региона 1 и 2 групп здоровья созданы современные региональные нормативы физического развития с использованием рекомендованного ВОЗ метода на основе LMS-моделей.

В результате проведенного моделирования были получены:

1) модель массы тела девочек LMS (0, 5, 4):

$$M(x) = 6,6177 + 3,4931 \cdot x - 0,35221 \cdot x^2 + 0,025488x^3 + 7,9568 \cdot 10^{-4} x^4 - 7,1261 \cdot 10^{-5} x^5 \quad (3.1)$$

$$S(x) = 0,12506 - 0,02589 \cdot x + 8,5604 \cdot 10^{-3} \cdot x^2 - 7,4127 \cdot 10^{-3} \cdot x^3 + 1,9005 \cdot 10^{-3} \cdot x^4 \quad (3.2)$$

$$L(x) = -0,3575 \quad (3.3)$$

2) модель массы тела мальчиков LMS (1, 5, 4):

$$M(x) = 7,6807 + 3,0439 \cdot x - 0,22979 \cdot x^2 + 0,011061 \cdot x^3 + 1,3451 \cdot 10^{-3} x^4 - 6,6681 \cdot 10^{-3} x^5 \quad (3.4)$$

$$S(x) = 0,014819 - 0,036126 \cdot x - 8,7355 \cdot 10^{-3} x^2 - 6,2997 \cdot 10^{-4} \cdot x^3 + 1,3845 \cdot 10^{-5} \cdot x^4 \quad (3.5)$$

$$L(x) = -0,53556 + 5,2081 \cdot 10^{-4} \cdot x \quad (3.6)$$

3) модель длины тела девочек LMS (1, 6, 2):

$$M(x) = 60,903 + 16,165 \cdot x - 1,6642 \cdot x^2 + 0,0524 \cdot x^3 - 0,010566 \cdot x^4 - 9,7227 \cdot 10^{-4} x^5 + 2,2796 \cdot 10^{-5} x^6 \quad (3.7)$$

$$S(x) = 0,04363 - 5,3766 \cdot 10^{-4} \cdot x \quad (3.8)$$

$$L(x) = 0,5 \quad (3.9)$$

4) модель длины тела мальчиков LMS (1, 4, 3):

$$M(x) = 45,278 + 45,627 \cdot x - 18,347 \cdot x^2 + 4,3733 \cdot x^3 - 0,56998 \cdot x^3 + 4,0702 \cdot 10^{-2} x^3 - 1,489 \cdot 10^{-3} x^4 + 2,1755 \cdot 10^{-5} x^5 \quad (3.10)$$

$$S(x) = 0,04352 - 1,3516 \cdot 10^{-4} \cdot x \quad (3.11)$$

$$L(x) = 0,26516 - 1,2396 \cdot 10^{-2} \cdot x \quad (3.12)$$

На основе полученных моделей созданы диаграммы изменения длины и массы тела у мальчиков и девочек от 1 года до 18 лет (приложение А), которые можно использовать для оценки физического развития у детей нашего региона.

Статистические характеристики Z-оценок, полученных по новым моделям представлены в таблице 3.3. Они имеют нулевое среднее значение, значение стандартного отклонения (СО) равное 1, статистически значимо не отличающиеся от нуля коэффициенты асимметрии и эксцесса, симметричные минимальные и максимальные значения. Это свидетельствует о хорошей подгонке полученных моделей к данным.

Таблица 3.3 – Статистические характеристики Z-оценок выборки, полученные по новым региональным нормативам

Группа детей	Среднее значение	СО	Медиана	Минимальное значение	Максимальное значение	Коэффициент асимметрии	Коэффициент эксцесса
	Длина тела						
Девочки	0,00	1,00	0,00	-3,4	3,3	-0,01	0,08
Мальчики	0,00	1,00	-0,01	-3,3	3,3	0,01	-0,05
	Масса тела						
Девочки	0,00	1,00	0,01	-3,4	3,5	0,00	0,02
Мальчики	0,00	1,00	0,00	-3,5	3,4	0,02	-0,05

В приложении А представлены возрастные зависимости перцентильных значений для 3-го, 10-го, 25-го, 50-го, 75-го, 90-го и 97-го перцентилей длины и массы тела мальчиков и девочек каждого года жизни, построенные на основе разработанных моделей.

3.2. Сравнительная характеристика нормативов физического развития детей Воронежской области и стандартов Всемирной организации здравоохранения

Выполнен сравнительный анализ региональных нормативов физического развития детей Воронежской области в 2011-2014 гг. и стандартов физического развития ВОЗ.

Для проведения статистического анализа использовались Z-оценки длины тела для возраста (HAZ), массы тела для возраста (WAZ) и ИМТ для возраста (BAZ), рассчитанные с использованием программы WHO AntroPlus [332]. Из полученных данных, согласно рекомендациям по использованию программы WHO AntroPlus, были исключены измерения, Z-оценки массы тела которых лежали вне интервала $[-6, +5]$, Z-оценки длины тела – $[-6, +6]$, Z-оценки ИМТ – $[-5, +5]$. Стандарты ВОЗ для массы тела детей представлены только от рождения до 10 лет, поэтому для сравнения использовали данные региональных нормативов у детей соответствующего возраста.

В таблице 3.4 представлены описательные характеристики полученных Z-оценок длины тела, массы тела и ИМТ.

Таблица 3.4 – Характеристика Z-оценок региональных нормативов физического развития детей Воронежской области

Показатели физического развития	Характеристики Z-оценок			
	Число детей	Средние значения	СО	Медиана
Длина тела для возраста	4940	0,24	1,02	0,21
Масса тела для возраста	3192	0,41	0,98	0,40
ИМТ для возраста	4940	0,18	1,02	0,18

Значения Z-оценок длины тела детей лежали в пределах от $-3,94$ до $5,88$. Имелось небольшое смещение среднего значения от медианы в сторону больших величин. 95% диапазон среднего лежал вне нулевого значения от $0,22$ до $0,27$. Выборка имела небольшую правостороннюю асимметрию (коэффициент асимметрии $0,15$) и эксцесс (коэффициент эксцесса $0,72$), что также указывает на смещение в сторону высокого роста по сравнению со стандартами ВОЗ. В целом распределение Z-оценок длины тела детей соответствовало стандартному нормальному распределению (рисунок 3.1). В диапазоне менее -3 СО лежало $0,3\%$ наблюдений (15 детей), в интервале от -3 до -2 – $0,9\%$ (49 детей), в интервале от -2 до 2 находилось $94,4\%$ значений, от 2 до 3 – $3,7\%$ (200 детей) и более 3 – $0,7\%$ (38 детей).

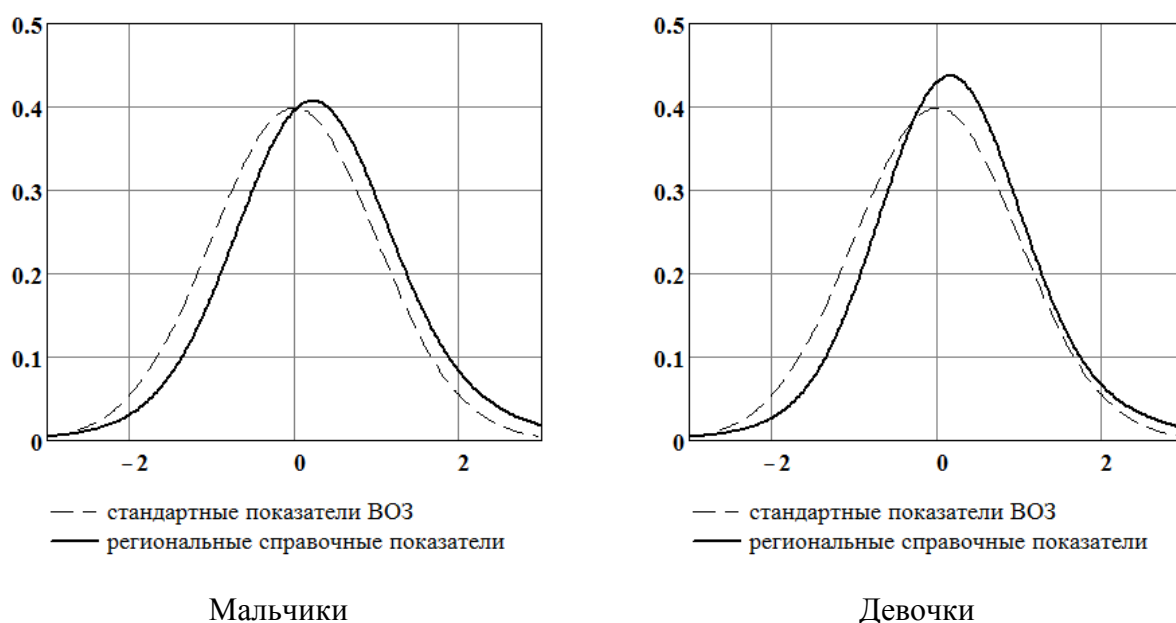


Рисунок 3.1 – Распределение Z-оценок длины тела региональных нормативов физического развития в сравнении со стандартным распределением ВОЗ

Получены статистически значимые различия Z-оценок длины тела между девочками и мальчиками. Среднее значение (СО) показателя у девочек составило

0,21 (0,99), у мальчиков - 0,27 (1,05) ($p=0,032$), сопоставление полученных данных представлено на рисунке 3.2. По результатам дисперсионного анализа значимым фактором в изменении Z-оценок длины тела у современных детей являлись пол и возраст ($p=0,041$ и $p<0,001$ соответственно), но совместного влияния этих факторов не установлено ($p=0,524$).

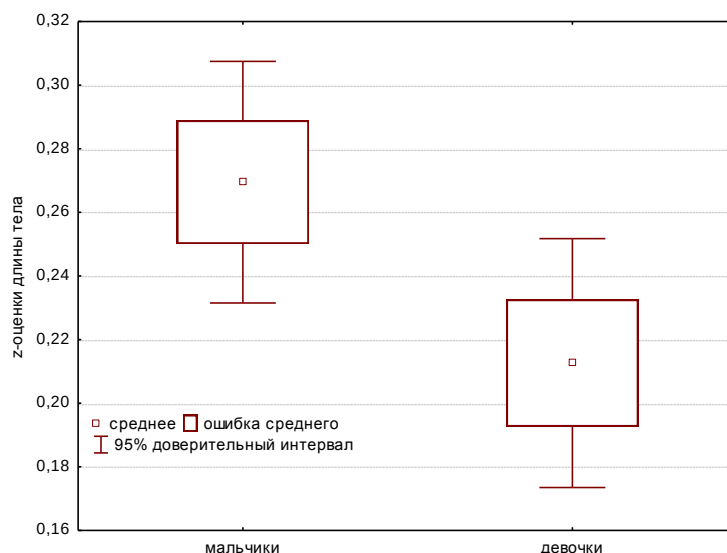


Рисунок 3.2 – Сравнение Z-оценок длины тела мальчиков и девочек региональных нормативов физического развития

Значения Z-оценок массы тела детей лежали в диапазоне от -2,42 до 4,34. Медиана практически совпадала со средним значением, но их величины значительно отличались от нуля (таблица 3.4), 95% доверительный интервал среднего составлял 0,38 – 0,45. Для распределения Z-оценок массы тела детей характерно явное смещение центра распределения в сторону увеличения массы тела (рисунок 3.3), с небольшой правосторонней асимметрией (коэффициент асимметрии составил 0,19) и незначительным эксцессом (коэффициент равен 0,26). Увеличение значений массы тела у детей в 2011-2014 гг. отмечалось как у мальчиков, так и у девочек (рисунок 3.3). Полученные данные указывают на преобладание высоких значений массы тела у современных детей Воронежской области.

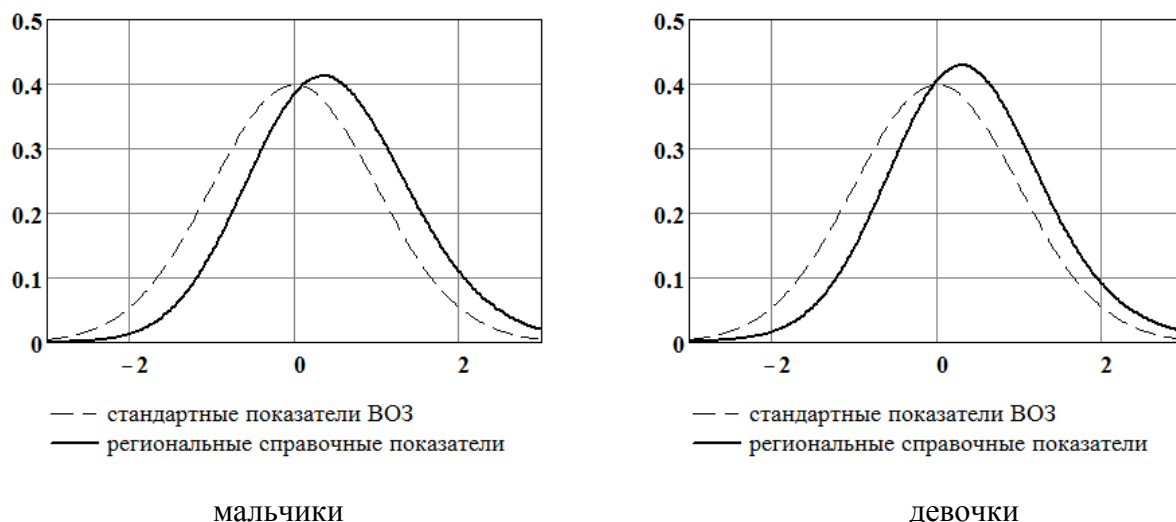


Рисунок 3.3 – Распределение Z-оценок массы тела девочек и мальчиков региональных нормативов физического развития в сравнении со стандартным распределением ВОЗ

Среднее значение (СО) Z-оценок массы тела у мальчиков составило 0,45 (0,99), у девочек - 0,37 (0,97) (рисунок 3.4). При этом средние значения Z-оценок массы тела у мальчиков статистически выше, чем у девочек ($p=0,003$).

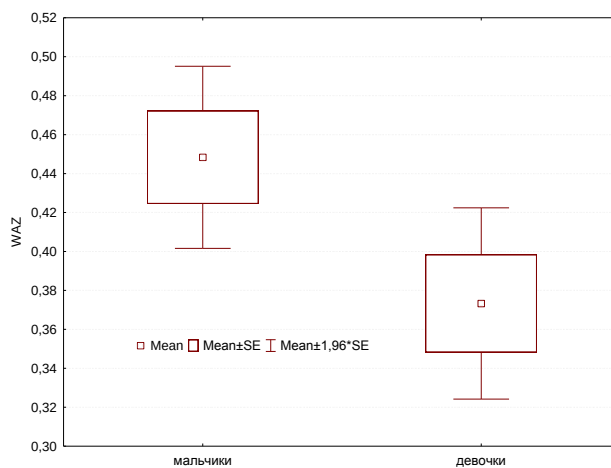


Рисунок 3.4 – Сравнение Z-оценок массы тела (WAZ) мальчиков и девочек региональных нормативов физического развития

Дисперсионный анализ показал, что каждый фактор – пол и возраст - в отдельности вносили свой эффект в значения Z-оценок массы тела ($p=0,038$ и

$p < 0,001$ соответственно), но совместного влияния факторов не выявлено ($p = 0,089$).

Значения Z-оценок ИМТ региональных нормативов физического развития находились в диапазоне от -4,55 до 4,50. Среднее значение было равно медиане. Наблюдалось небольшое смещение среднего значения и медианы в сторону больших величин, при этом 95% доверительный интервал среднего находился в диапазоне 0,15-0,20 и не захватывал нулевое значение. Значения коэффициентов асимметрии и эксцесса были близки к нулю, это позволяет считать, что распределение Z-оценок ИМТ у современных детей соответствовало нормальному распределению с ненулевым средним (рисунок 3.5).

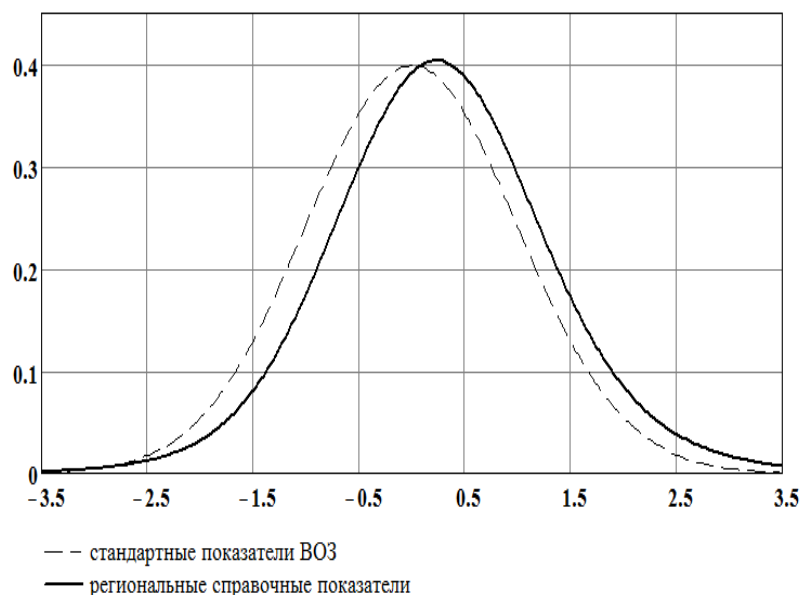


Рисунок 3.5 – Распределение Z-оценок ИМТ региональных нормативов физического развития в сравнении со стандартным распределением ВОЗ

В диапазоне нормальных величин (от -2 до 2 значений СО) находились 94,8% всех значений Z-оценок ИМТ (5132 ребенка), менее -3 СО лежало 0,2% наблюдений (11 детей), в интервале от -3 до -2 – 1,4% (76 детей), от 2 до 3 – 2,9% (158 детей) и более 3 – 0,6% (35 детей).

При сравнении Z-оценок ИМТ у мальчиков и девочек получены статистически значимые различия средних величин ($p = 0,031$). У мальчиков

среднее значение (СО) Z-оценок ИМТ составило 0,20 (1,02), а у девочек 0,14 (1,02) (рисунок 3.6).

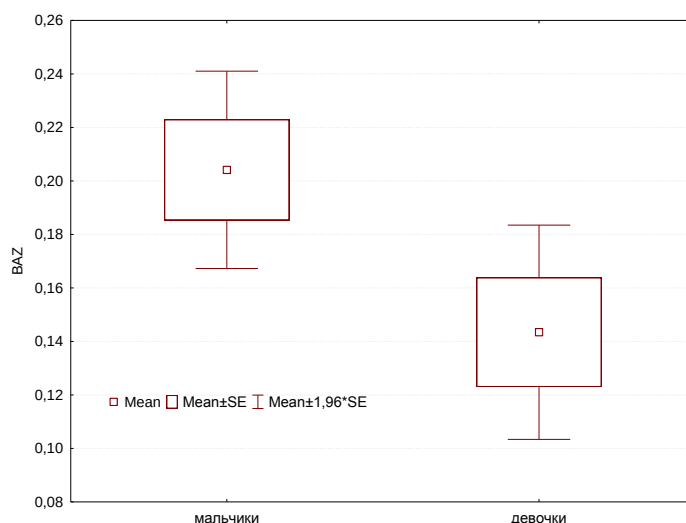


Рисунок 3.6 – Сравнение Z-оценок ИМТ (BAZ) мальчиков и девочек региональных нормативов физического развития

Дисперсионный анализ показал значимое влияние пола и возраста, как отдельных факторов на значения Z-оценок ИМТ ($p=0,012$ и $p<0,001$ соответственно), но совместного влияния указанных параметров не установлено ($p=0,460$).

Таким образом, сравнительный анализ распределения Z-оценок длины тела, массы тела и ИМТ региональных нормативов и стандартов ВОЗ показал соответствие полученных кривых распределения Z-оценок нормальному распределению с некоторым преобладанием высоких значений исследуемых показателей у детей Воронежской области. Наибольшие отличия получены в отношении массы тела (данный показатель оценивался только у детей до 10 лет), у мальчиков больше, чем у девочек.

3.3. Возрастные особенности нормативов физического развития детей Воронежской области

Изучены особенности разработанных моделей у детей разных возрастных и половых групп.

Полученные данные (таблица 3.1) показали неравномерность темпов роста мальчиков и девочек разного возраста. В большинстве возрастных групп, значения длины тела мальчиков преобладали над значениями длины тела девочек, статистически достоверные отличия получены в возрасте 1 год, 3-4 года, 8 лет и 14-17 лет. У детей 9, 11 и 12 лет средние значения длины тела девочек превышали аналогичные показатели мальчиков на 0,2–2,1 см, статистически достоверные отличия получены у детей 12 лет. У мальчиков 13 лет и старше, значения длины тела вновь превышали соответствующие показатели девочек, наиболее выраженные отличия получены в 14-17 лет. В пубертатном периоде рост девочек замедлялся, а мальчиков продолжался, и различия между ними становились более выраженными. Проведен анализ средних значений ежегодной прибавки длины тела девочек и мальчиков в разные возрастные периоды (рисунок 3.7).

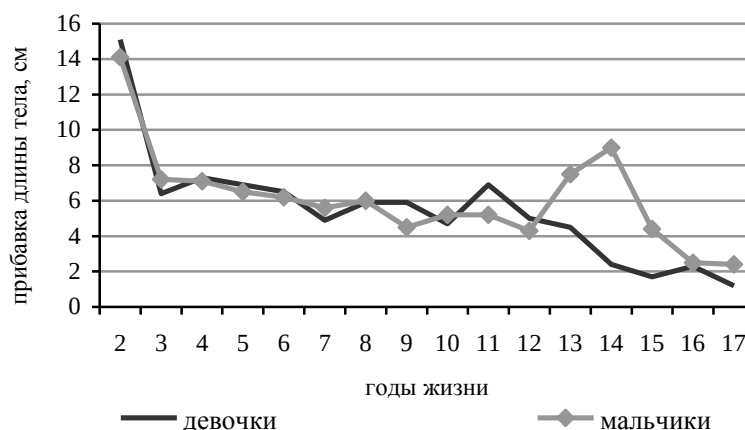


Рисунок 3.7 – Прибавка длины тела за год жизни у мальчиков и девочек в разные возрастные периоды

Наиболее выраженная прибавка длины тела у девочек и мальчиков отмечалась на втором году жизни (14-15 см), затем темпы увеличения длины тела

снижались. На 3-12 годах жизни прибавка составляла от 4,5 до 7 см в год, при этом в 9 лет и 11-12 лет девочки опережали мальчиков. В 13-15 лет у мальчиков отмечалось наиболее быстрое увеличение длины тела – до 9 см в год. К 17-18 годам прибавка длины тела уменьшалась и составляла 1-2 см в год.

Выявлена неравномерность темпов прироста массы тела у девочек и мальчиков (рисунок 3.8). В первые шесть лет жизни прибавка массы тела мальчиков и девочек существенно не различалась. В возрасте 7-8 лет мальчики имели более высокий рост и, соответственно, более высокую массу тела по сравнению с девочками. С 9 до 13 лет прибавка длины и массы тела у них замедлялась относительно девочек, а в 13-14 лет мальчики начинали снова опережать девочек в значениях длины и массы тела. Наиболее выраженная прибавка массы тела отмечена у мальчиков в 14 лет – в среднем 8,1 кг за год.

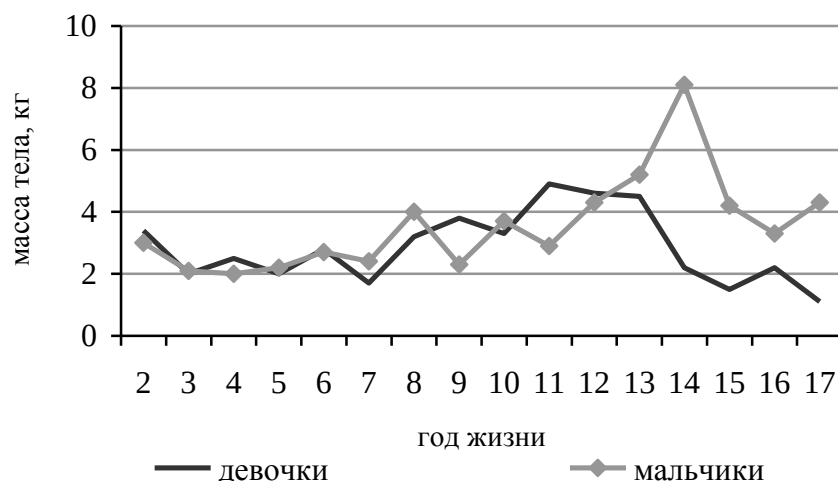


Рисунок 3.8 – Прибавка массы тела за год жизни у мальчиков и девочек в разные возрастные периоды

В первые три года жизни средние значения массы тела мальчиков были несколько выше, чем значения массы тела девочек соответствующего возраста, достоверные отличия получены в возрасте 1 год (таблица 3.2). В 5-6 лет различия значений массы тела у девочек и мальчиков не выявлены. В 7 и 8 лет значения массы тела мальчиков преобладали над значениями массы тела девочек, достоверные отличия получены для детей 8 лет (таблица 3.2). В 11–13 лет у

девочек наблюдались значения массы тела больше, чем у мальчиков соответствующего возраста, достоверные отличия получены в 11 и 12 лет. С 14 лет значения массы тела мальчиков, как средние, так минимальные и максимальные, преобладали над значениями массы тела девочек ($p < 0,001$). Полученные результаты описывают характерный для нормального физического развития двойной перекрест возрастных кривых длины и массы тела девочек и мальчиков.

Проведен анализ Z-оценок показателей физического развития детей от 1 года до 18 лет с использованием программы WHO AnthroPlus. Сравнение значений Z-оценок длины тела у мальчиков и девочек Воронежского региона со стандартами ВОЗ в разных возрастных группах представлено на рисунке 3.9.

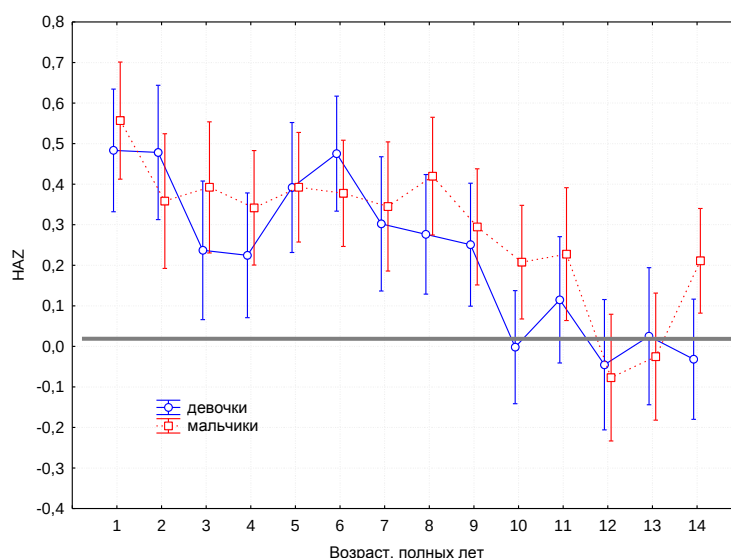


Рисунок 3.9 – Возрастная динамика значений Z-оценок длины тела для возраста (HAZ) девочек и мальчиков Воронежского региона

У детей Воронежского региона значения Z-оценок длины тела для возраста превышали стандартные показатели ВОЗ (представленные нулевым средним значением), т.е. были выше стандартных значений длины тела для данного возраста и пола. Наиболее высокие значения Z-оценок получены у детей 1 года – 0,56 (1,28), затем они уменьшались до 0,27 – 0,42 в возрасте 2-9 лет и приближались к стандартам ВОЗ в 12-13 лет. У 14-летних детей отмечалось

некоторое увеличение Z-оценок длины тела до 0,11 (0,98). При анализе длины тела у подростков 15-18 лет выявлено приближение полученных значений к стандартам ВОЗ – в 17 лет средние значения Z-оценок длины тела составляли 0 (0,84).

Проведен сравнительный анализ полученных значений Z-оценок длины тела у мальчиков и девочек в разные возрастные периоды (рисунок 3.10).

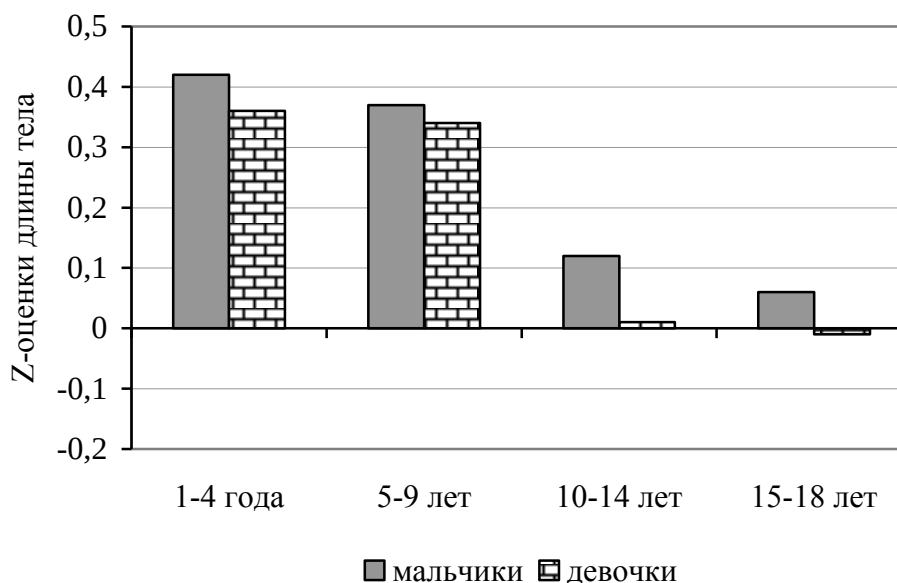


Рисунок 3.10 – Сравнительная характеристика Z-оценок длины тела мальчиков и девочек в разные возрастные периоды

Во всех возрастных группах мальчики имели более высокие значения Z-оценок длины тела по сравнению с девочками, достоверные отличия получены у детей 10-14 лет ($p=0,018$). Длина тела девочек в этом возрасте практически не отличалась от стандартных величин, в то время как у мальчиков оставалась выше нормы.

Проведен сравнительный анализ Z-оценок массы тела детей в различные возрастные периоды (рисунок 3.11). Стандартные нормативы разработаны ВОЗ только для детей до 10 лет, поэтому полученные данные отражали возрастные изменения массы тела у детей 1-9 лет.

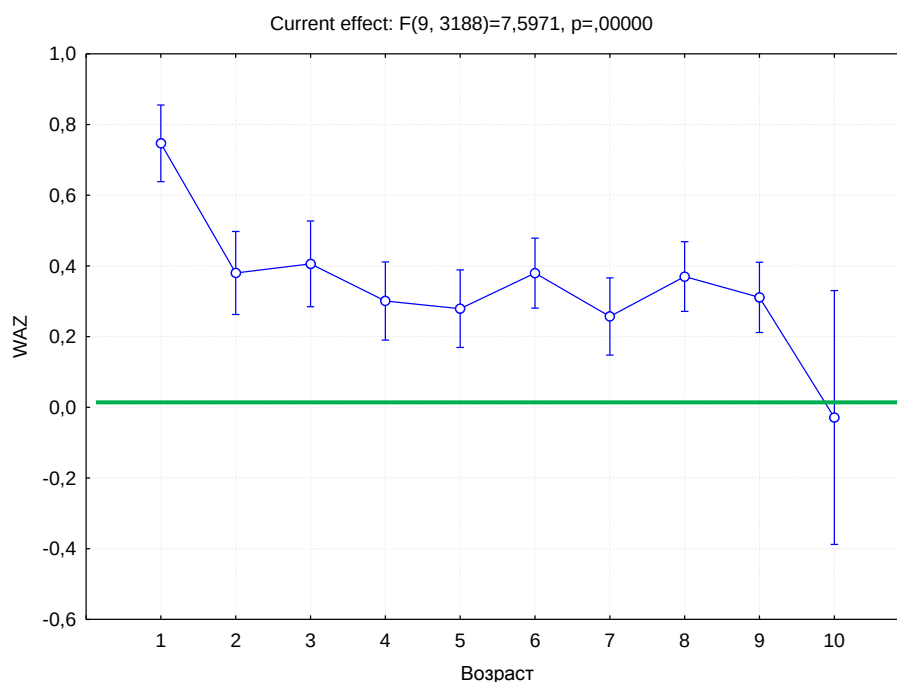


Рисунок 3.11 – Возрастная динамика значений Z-оценок массы тела для возраста (WAZ) детей Воронежского региона

Средние значения массы тела детей были выше стандартов ВОЗ у детей 1-9 лет ($p<0,001$). В возрасте 10 лет значения Z-оценок массы тела детей совпадали с нормативными данными (нулевое среднее значение стандартов ВОЗ).

Показатели массы тела ребенка, без учета соответствующих им показателей длины тела, не могут служить критерием недостатка или избытка массы тела [330]. Наиболее информативным методом для выявления указанных нарушений у взрослых и детей является расчет индекса массы тела [110]. Сравнительный анализ средних значений Z-оценок ИМТ у детей с использованием стандартов ВОЗ представлен на рисунке 3.12.

У детей 1 года показатели ИМТ были значительно выше нормативных данных – 0,68 (1,05), $p<0,001$. В дальнейшем они снижались, в возрасте 3 года средние значения Z-оценок ИМТ составили 0,39 (0,99). Практически не отличались от стандартных значений показатели ИМТ детей в возрастных группах 5, 13 и 14 лет.

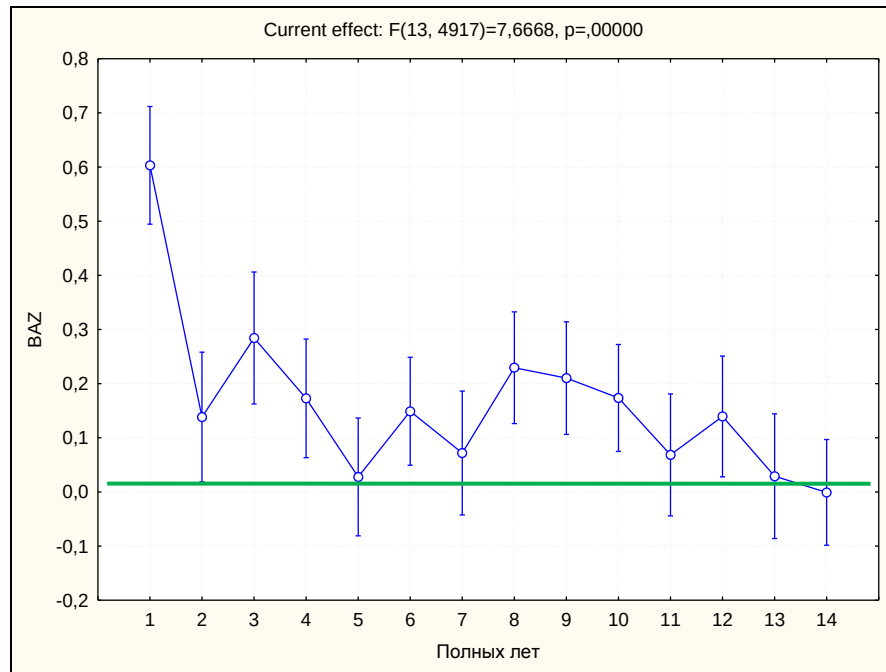


Рисунок 3.12 – Возрастная динамика значений Z-оценок ИМТ для возраста (BAZ) детей Воронежского региона

Анализ различий значений Z-оценок ИМТ у мальчиков и девочек разного возраста представлен на рисунке 3.13.

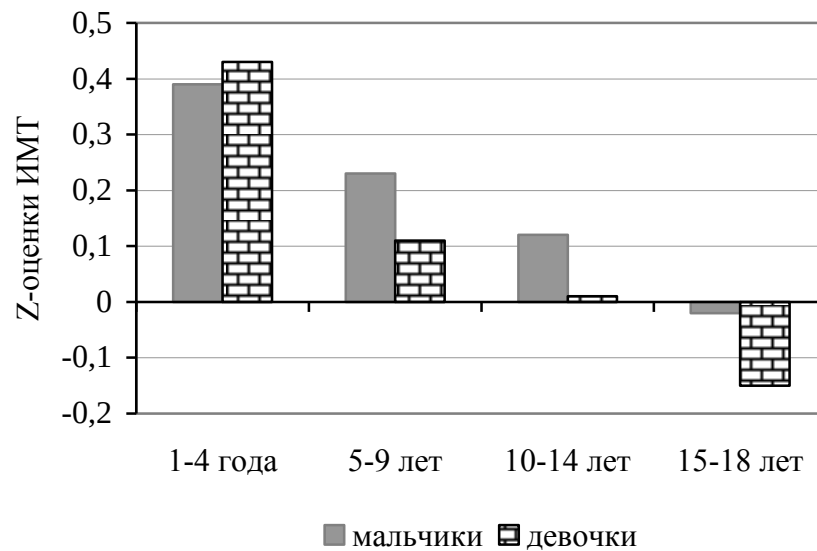


Рисунок 3.13 – Сравнительная характеристика Z-оценок ИМТ мальчиков и девочек в разные возрастные периоды

У детей 1-4 лет значения ИМТ у мальчиков и у девочек значительно превышали стандарты ВОЗ, девочки имели более высокие значения ИМТ, чем мальчики. С 5 до 18 лет мальчики имели более высокие значения ИМТ по сравнению с девочками, достоверные отличия получены в 5-9 лет ($p < 0,001$) и 10-14 лет ($p = 0,020$). По отношению к стандартам отмечалось уменьшение значений ИМТ с возрастом, отрицательные значения Z-оценок ИМТ, свидетельствующие о недостатке массы тела по сравнению со стандартами ВОЗ, получены у девочек 15-18 лет ($p = 0,094$).

Таким образом, изучены особенности разработанных моделей показателей физического развития у детей разных возрастных и половых групп. Дети Воронежской области имели значения Z-оценок длины тела для возраста выше стандартных показателей, т.е. их длина тела была выше средних значений длины тела для данного возраста и пола, представленного в стандартах ВОЗ за исключением подростков 15-18 лет, у которых выявлено приближение полученных значений к стандартам ВОЗ. Средние значения массы тела детей превышали стандартные значения ВОЗ практически во все возрастные периоды (1-9 лет), $p < 0,001$, а в возрасте 10 лет совпадали с нормативными данными. Показатели ИМТ значительно превышали стандарты ВОЗ в возрасте 1-4 лет, отмечалось уменьшение значений ИМТ с возрастом. Отрицательные значения Z-оценок ИМТ, свидетельствующие о недостатке массы тела по сравнению со стандартами ВОЗ, получены у девочек 15-18 лет.

3.4. Территориальные особенности нормативов физического развития детей Воронежской области

С целью выявления территориальных особенностей физического развития проведен сравнительный анализ антропометрических данных детей и подростков 1 и 2 групп здоровья, проживающих в городских и сельских поселениях Воронежской области. Из города Воронежа и городских поселений области было 3063 детей (62,0%), остальные 1877 (38,0%) – из сельских районов области.

Средние значения Z-оценок длины тела, массы тела и ИМТ обследованных детей, рассчитанные в программе WHO AntroPlus, представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Характеристика длины тела, массы тела и ИМТ детей, проживающих в городских и сельских поселениях Воронежской области

Показатели	Z-оценки, среднее (стандартное отклонение)		p
	город	село	
Длина тела	0,31 (1,05)	0,14 (0,98)	<0,001
Масса тела	0,46 (0,96)	0,26 (1,05)	<0,001
ИМТ	0,27 (1,00)	0,01 (1,03)	<0,001

Как видно из представленных данных, длина тела городских и сельских детей была выше стандартных значений ВОЗ. Дети, проживающие в селе, имели средние значения длины тела ниже, чем дети, проживающие в городе, полученные различия статистически достоверны.

Проведен анализ частоты встречаемости высоких и низких значений длины тела у городских и сельских детей (рисунок 3.14).

Из рисунка 3.14 видно, что низкий рост (значения Z-оценок длины тела < -2) встречался в небольшом проценте случаев у детей города и села (1,5 и 0,6% детей соответственно, $p=0,011$). У городских детей чаще отмечался высокий рост (значения Z-оценок длины тела более 2) по сравнению с жителями села – 5,0% и 2,9% соответственно ($p<0,001$). Достоверных отличий в частоте встречаемости нормальных значений длины тела (значения Z-оценок от -2 до 2) не получено ($p=0,397$).

Дисперсионный анализ показал значимость фактора проживания для длины тела ($p<0,001$), однако совместного влияния пола, возраста и места проживания на длину тела не выявлено.

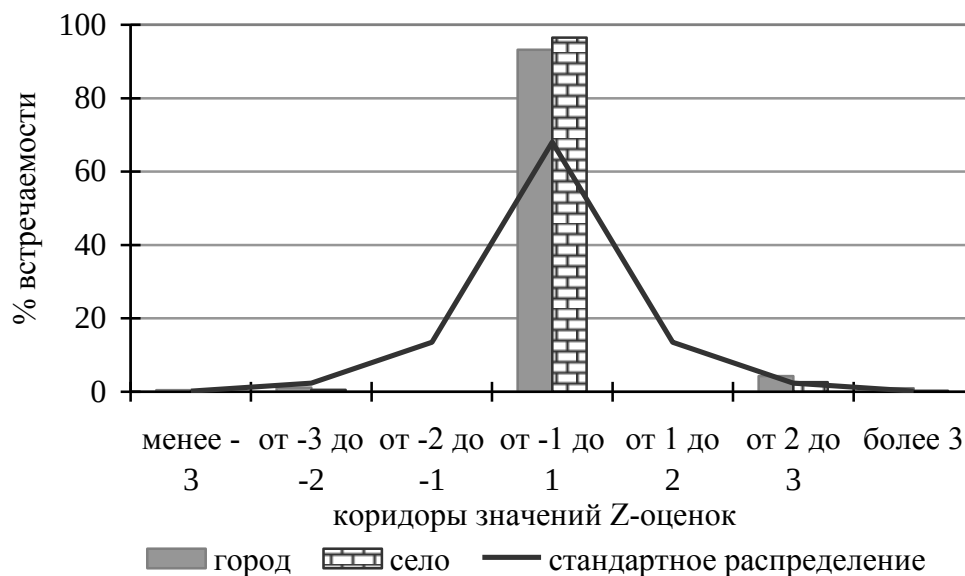


Рисунок 3.14 – Распределение высоких и низких значений длины тела у городских и сельских детей Воронежской области в сравнении со стандартами ВОЗ

Масса тела городских и сельских детей также была выше стандартных показателей. При этом индекс массы тела у сельских детей совпадал с нормативными величинами, т.е. более высокие значения массы тела соответствовали более высокому росту. У городских детей значения ИМТ преобладали над стандартными нормативами, масса тела не соответствовала имеющемуся росту.

У городских детей значения массы тела были достоверно выше, чем у сельских ($p < 0,001$) и значительно отличались от стандартных показателей. Дисперсионный анализ показал, что каждый фактор – пол, возраст, место проживания в отдельности вносили свой эффект в значение Z-оценок массы тела ($p < 0,001$ для возраста, $p = 0,038$ для пола и $p = 0,022$ для места проживания), но совместного влияния факторов не выявлено ($p = 0,382$).

В отношении ИМТ отмечалась аналогичная тенденция в преобладании средних значений городских детей ($p < 0,001$), так у городских детей среднее значение (СО) составило 0,27 (1,00), а у сельских 0,01 (1,03). Частота

встречаемости различных вариантов значений Z-оценок ИМТ у городских и сельских детей представлена на рисунке 3.15.



Рисунок 3.15 – Распределение высоких и низких значений ИМТ у городских и сельских детей Воронежской области в сравнении со стандартами ВОЗ

Низкие показатели ИМТ (значения Z-оценок ИМТ менее -2) встречались у городских и сельских детей с одинаковой частотой (по 1,7% соответственно). Легкая недостаточность питания (значения Z-оценок ИМТ от -2 до 1 согласно стандартам ВОЗ) выявлялась чаще у жителей села, чем города ($p < 0,001$). Высокие значения ИМТ (значения Z-оценок ИМТ > 2), свидетельствующие об избытке массы тела и ожирении, чаще отмечались у городских детей по сравнению с сельскими (3,8 и 1,8% соответственно, $p < 0,001$). Достоверных отличий в частоте встречаемости нормальных значений ИМТ (значения Z-оценок от -1 до 1) у городских и сельских детей не получены ($p = 0,411$).

Дисперсионный анализ показал значимое влияние отдельных факторов (пол, возраст, место проживания) на ИМТ ($p < 0,001$ для возраста и места проживания, $p = 0,012$ для пола). Получено значимое совместное влияние факторов возраста и места проживания на значения ИМТ у детей Воронежского региона ($p < 0,001$).

Таким образом, выявлены отличия показателей физического развития у городских и сельских детей. Дети, проживающие в селе, имели средние значения длины тела ниже, чем дети, проживающие в городе, полученные различия статистически достоверны. Масса тела городских и сельских детей была выше стандартных показателей ВОЗ, при этом индекс массы тела у сельских детей совпадал с нормативными величинами, т.е. более высокие значения массы тела соответствовали более высокому росту. У городских детей значения ИМТ преобладали над стандартными нормативами ВОЗ, масса тела не соответствовала имеющемуся росту.

3.5. Сравнительная характеристика нормативов физического развития детей Воронежской области 2011-2014 и 1997-1999 годов

Сравнительный анализ региональных нормативов физического развития детей Воронежской области 2011-2014 и 1997-1999 годов проведен с использованием различных методов – центильного и метода расчета Z-оценок.

Сравниваемая выборка 1997-1999 гг. состояла из 10247 детей в возрасте от 1 года до 14 лет включительно, средний возраст (СО) – 7,5 (3,8) лет. В таблице 3.6 представлено распределение обследованных детей по возрастным группам. Дети в группах от 1 года до 12 лет представлены равномерно (6–8% общего числа наблюдений), несколько меньше детей находилось в группах 13 и 14 лет — 5,3 и 4,1% соответственно. Среди детей были 5113 (49,9%) мальчиков и 5134 (50,1%) девочки, число мальчиков и девочек в разных возрастных группах представлено в таблице 3.6. Дети, проживающие в сельских поселениях области, составляли большинство — 9017 (88,0%) детей. В г. Воронеже и городских поселениях области проживали 1230 (12,0%) детей.

Для сравнения с детьми, обследованными в 1997–1999 гг. (группа I), из выборки 2011-2014 годов, используемой для создания региональных справочных показателей физического развития, отобраны 4953 ребенка (группа II) в возрасте от 1 года до 14 лет, средний возраст составил 8,0 (4,0) лет. Распределение детей

по возрастам в сравнении с группой I представлено в таблице 2.1. Все возрастные группы детей с 1-го по 14-й год жизни представлены равномерно (доля детей каждого года жизни — 4,8-7,2% общего числа наблюдений). Группа II включала 2684 (54,2%) мальчика и 2269 (45,8%) девочек, число мальчиков и девочек в каждой возрастной группе представлено в таблице 2.1. Из г. Воронежа и городских поселений было 3071 (62,0%) ребенка, остальные 1882 (38,0%) детей проживали в сельских поселениях Воронежской области.

Таблица 3.6 – Распределение детей по возрастным группам в 1997–1999 годах

Возраст, полных лет	n*	%**	мальчики	девочки
1	760	7,4	384	376
2	741	7,2	376	365
3	816	8	402	414
4	789	7,7	419	425
5	800	7,8	373	372
6	876	8,5	446	430
7	883	8,7	456	427
8	877	8,6	418	459
9	813	7,9	412	401
10	689	6,7	324	365
11	628	6,1	307	321
12	613	6,0	303	310
13	546	5,3	278	268
14	416	4,1	215	201
всего	10247	100	5113	5134

Примечания – * - число детей в возрастной группе,

** - процент от общего числа обследованных детей в группе.

Результаты сравнения перцентильных значений длины тела девочек и мальчиков, полученных на современном этапе, с региональными справочными материалами 1997-1999 годов представлены на рисунках 3.16 и 3.17.

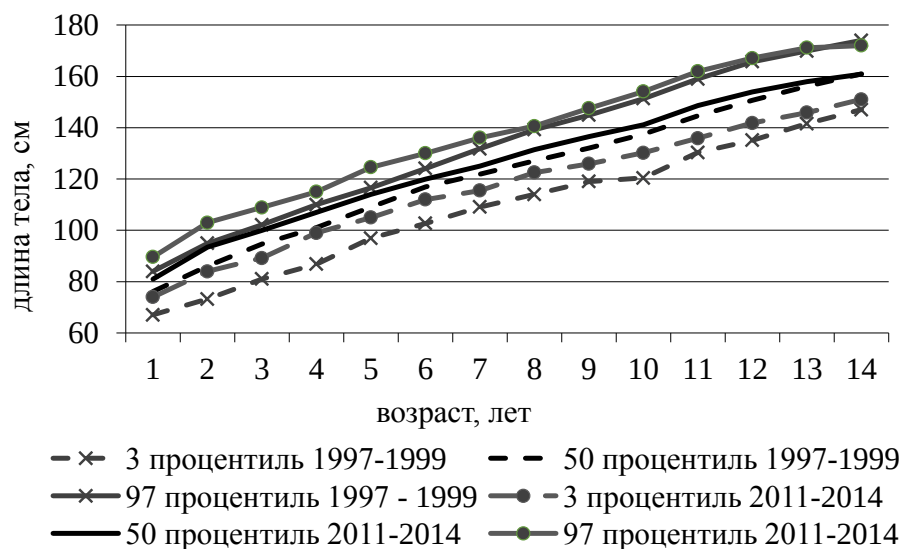


Рисунок 3.16 – Сравнительная характеристика длины тела девочек в 1997-1999 и 2011-2014 гг.

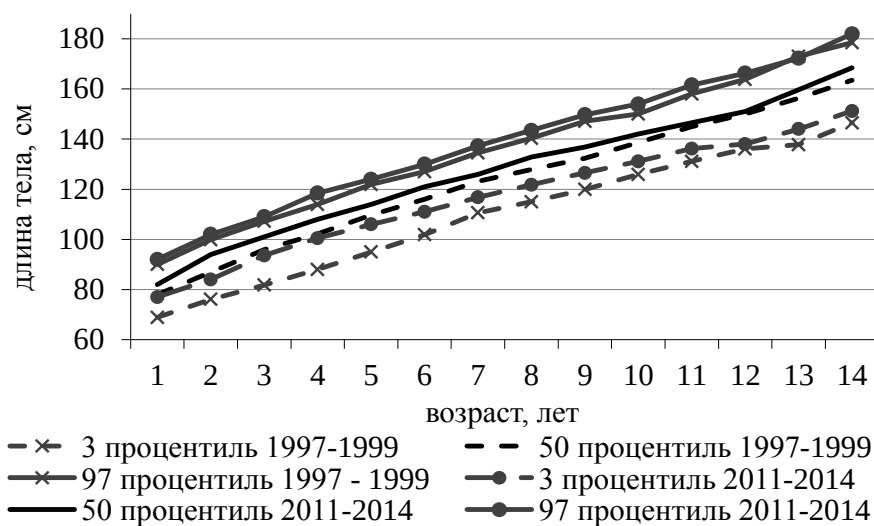


Рисунок 3.17 – Сравнительная характеристика длины тела мальчиков в 1997-1999 и 2011-2014 гг.

Показатели длины тела детей Воронежского региона в 2011-2014 гг. отличались от данных 1997-1999 гг. практически во всех возрастных группах и

центильных коридорах. Наибольшие отличия значений длины тела получены у детей 1-4 лет.

Отличия 50 перцентиля длины тела у современных мальчиков и девочек от значений их сверстников 15-летней давности показаны на рисунке 3.18.

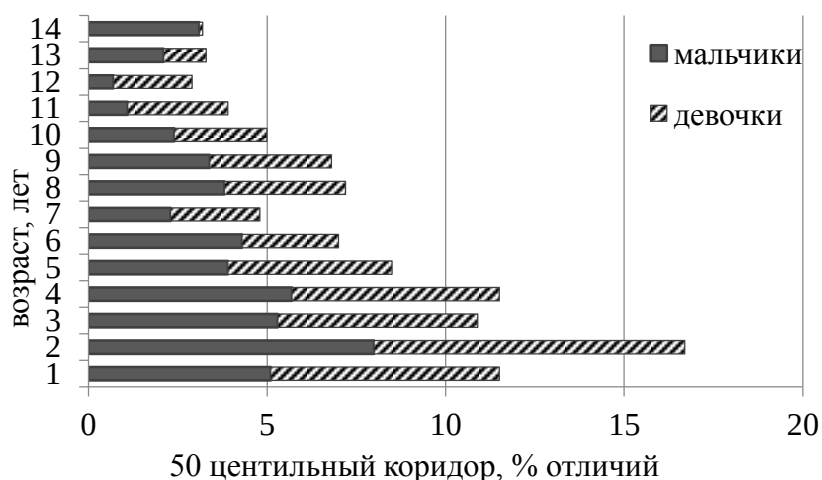


Рисунок 3.18 – Отличия 50 перцентиля длины тела у детей в 2011-2014 и 1997-1999 годах

Значения 50-го перцентиля длины тела у мальчиков 1 года в 2011-2014 гг. составили 82 см, что на 5,1% больше соответствующих значений 1997-1999 гг. (78 см). У мальчиков в возрасте 2 лет значения 50-го перцентиля длины тела составляли в 2011-2014 и 1997-1999 гг. 94 и 87 см соответственно (на 8,0% больше), в возрасте 3 лет – 101 и 95,9 см (на 5,3% больше), в 4 года – 108 и 102,2 см (на 5,7% больше). Современные мальчики в возрасте 1-4 лет растут быстрее, чем их сверстники 15 лет назад ($p < 0,05$). В возрастных группах 5 – 10 лет отличия длины тела становились менее выраженными, а в 11-12 лет были минимальными (0,7 – 1,1%). В 13-14 лет показатели длины тела современных мальчиков были больше значений их сверстников прошлых лет на 2,1-3,1%.

Отличия значений 50-го центильного коридора длины тела у девочек в 2011-2014 гг. и 1997-1999 гг. были такими же, как у мальчиков. Наиболее выраженные отличия получены в возрасте 2 лет: 93,5 см в 2011-2014 гг. и 90 см в 1997-1999 гг. (выше на 8,7%). Современные девочки в 3, 4 и 5 лет имели значения

длины тела выше, чем их сверстники 15 лет назад на 5,6%, 5,8% и 4,6% соответственно. В возрасте 6-12 лет отличия значений 50-го перцентиля длины тела составляли 2,2-3,4%. В возрасте 14 лет рост девочек замедлялся, и длина тела не отличалась от аналогичных параметров в 1997-1999 годах.

Наиболее выраженные отличия значений длины тела получены у детей в возрасте 1-5 лет для 3-го и 10-го перцентилей (до 14,4%). Значения 3-го перцентиля длины тела у мальчиков 3 лет были 93,6 см (в 2011-2014 гг.) и 81,8 см (в 1997-1999 гг.), 4 лет – 100,5 и 88 см соответственно. Значения 3-го перцентиля длины тела у девочек в 2 года составили 84 см (в 2011-2014 гг.) и 73,2 см (в 1997-1999 гг.), в 4 года – 99 см и 86,8 см соответственно. Значения 10-го перцентиля длины тела у девочек 2 лет были 87 см и 77,8 см (в 2011-2014 и 1997-1999 годах соответственно). Полученные данные указывают на уменьшение в детской популяции числа детей с низким ростом.

Значения массы тела девочек и мальчиков в 2011-2014 годах были на 5-19% выше, чем соответствующие показатели у мальчиков и девочек такого же возраста в 1997-1999 годах (рисунок 3.19, 3.20). Масса тела мальчиков в 2011-2014 годах была выше аналогичных показателей у мальчиков такого же возраста в 1997-1999 годах во всех возрастных группах.

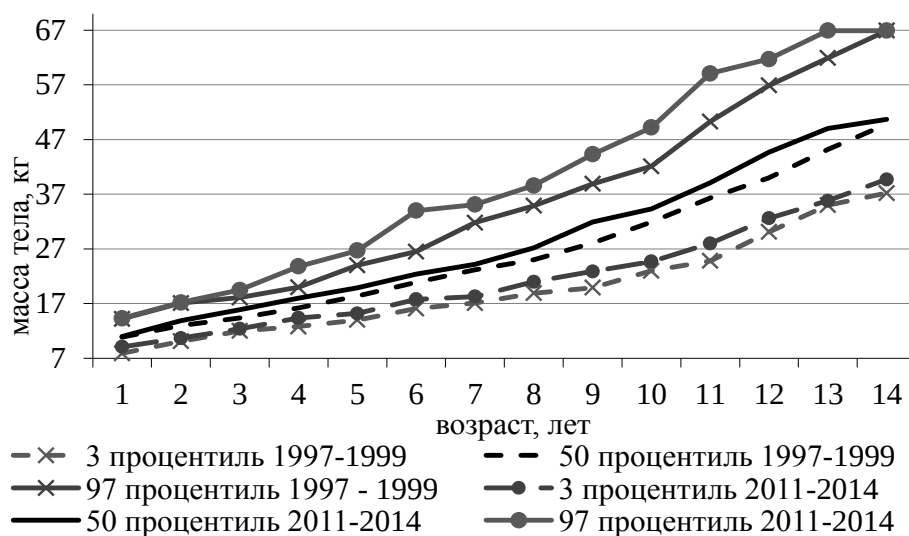


Рисунок 3.19 – Сравнительная характеристика массы тела девочек в 1997-1999 и 2011-2014 гг.

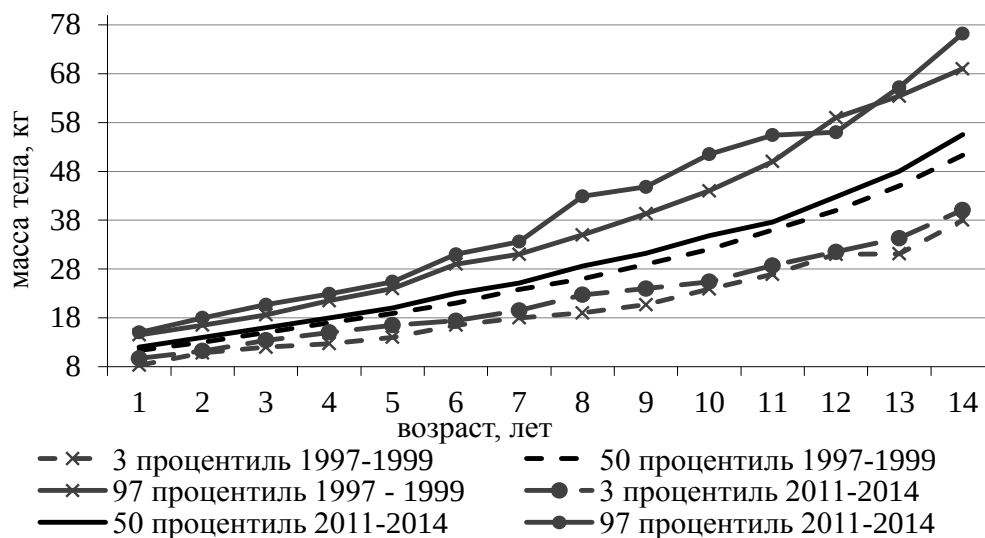


Рисунок 3.20 – Сравнительная характеристика массы тела мальчиков в 1997-1999 и 2011-2014 гг.

Отличия значений 50 перцентиля массы тела мальчиков в 1997-1999 и 2011-2014 годах составляли от 4,4% (в 11 лет) до 10,0% (в 8 лет), $p < 0,05$. У мальчиков раннего возраста отличия значений 50 перцентиля массы тела были 5,8-7,7%. Наибольшие отличия массы тела у современных мальчиков от их сверстников 15-летней давности наблюдались в 4-10 лет и 13-14 лет (рисунок 3.21).

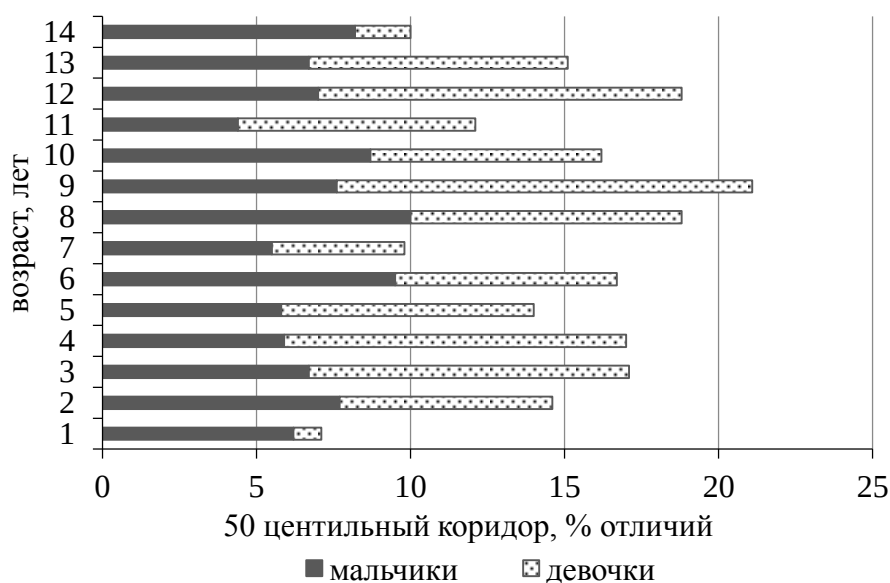


Рисунок 3.21 – Отличия 50 перцентиля массы тела у детей в 2011-2014 и 1997-1999 годах

Получены отличия центильных значений массы тела современных девочек от региональных справочных показателей 1997-1999 годов. Наибольшие отличия значений 50 центиля у девочек в 2011-2014 гг. по сравнению с 1997-1999 гг. были в возрастных группах 3 – 4 года (10,4% и 11,1% соответственно), в 9 лет (13,5%) и в 12 лет (11,8%), $p < 0,05$ (рисунок 3.21).

Значения массы тела девочек в возрасте 1 года и 14 лет, также, как и значения длины тела, мало отличались от данных 1997-1999 годов.

Значения 90-го и 97-го перцентилей массы тела мальчиков и девочек были выше, чем аналогичные показатели у детей такого же возраста в 1997-1999 годах ($p < 0,05$). В современной детской популяции наблюдается сдвиг значений массы тела в сторону ее увеличения.

Сравнительный анализ показателей физического развития здоровых детей Воронежского региона 2011-2014 гг. с региональными нормативами 1997-1999 годов выполнен методом расчета Z-оценок с использованием программы WHO AntroPlus.

На рисунке 3.22 представлены значения медианы полученных Z-оценок длины тела, массы тела и ИМТ у детей 1997-1999 и 2011-2014 годов в сравнении со стандартными показателями ВОЗ (нулевое среднее значение и стандартное отклонение равное 1).

Средние значения (СО) Z-оценок длины тела детей в 1997-1999 гг. составляли -0,14 (1,49) и были ниже стандартов ВОЗ. Спустя 15 лет они превысили стандартные показатели ВОЗ и составили 0,24 (1,02). Полученные различия Z-оценок длины тела у детей двух групп статистически достоверны ($p < 0,001$).

Выявлены статистически значимые различия значений длины тела детей в 1997-1999 и 2011-2014 гг. в частоте встречаемости нормальных значений (значения Z-оценок длины тела от -2 до 2) с преобладанием их у детей II группы ($p < 0,001$).

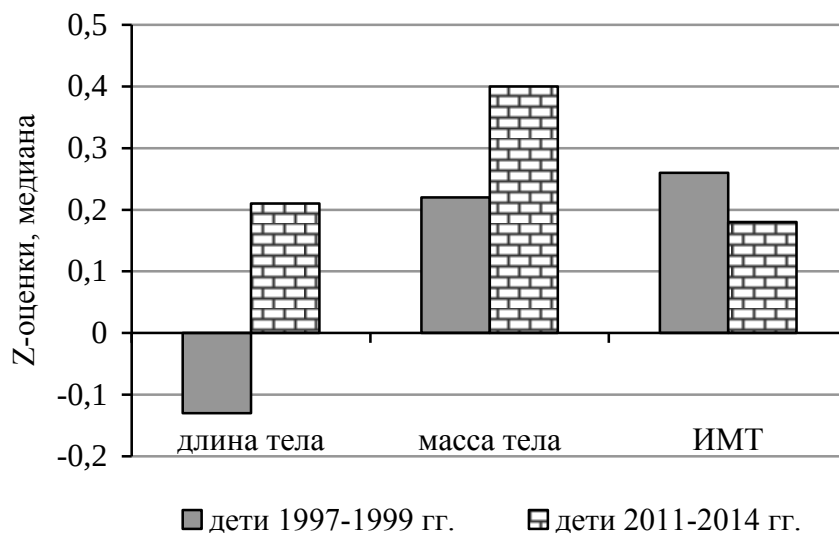


Рисунок 3.22 – Средние значения Z-оценок длины тела, массы тела и ИМТ у детей в 1997-1999 и 2011-2014 гг.

Средние значения (СО) Z-оценок массы тела детей в 1997-1999 годах составляли 0,22 (1,10) и превышали стандартные показатели ВОЗ. В 2011-2014 гг. отмечалось еще большее увеличение полученных значений массы тела детей относительно стандартных показателей – 0,41 (0,98). Полученные данные указывают на преобладание высоких значений массы тела у современных детей, различие полученных результатов с данными 1997-1999 гг. статистически значимо ($p < 0,001$).

Средние значения Z-оценок ИМТ у детей в 1997-1999 гг. и 2011-2014 гг. статистически значимо различались ($p < 0,001$) в сторону приближения ИМТ у современных детей к стандартным показателям $-0,18$ (1,02), в то время как у детей в 1997-1999 гг. они составляли 0,27 (1,31). В группе современных детей средние значения Z-оценок ИМТ находились в диапазоне нормальных величин (от -2 до 2 значений СО) у 94,8% детей, а у детей в 1997-1999 гг. – только у 86,9% ($p < 0,001$). Указанные различия полученных значений Z-оценок ИМТ у детей двух групп представлены на рисунке 3.23.

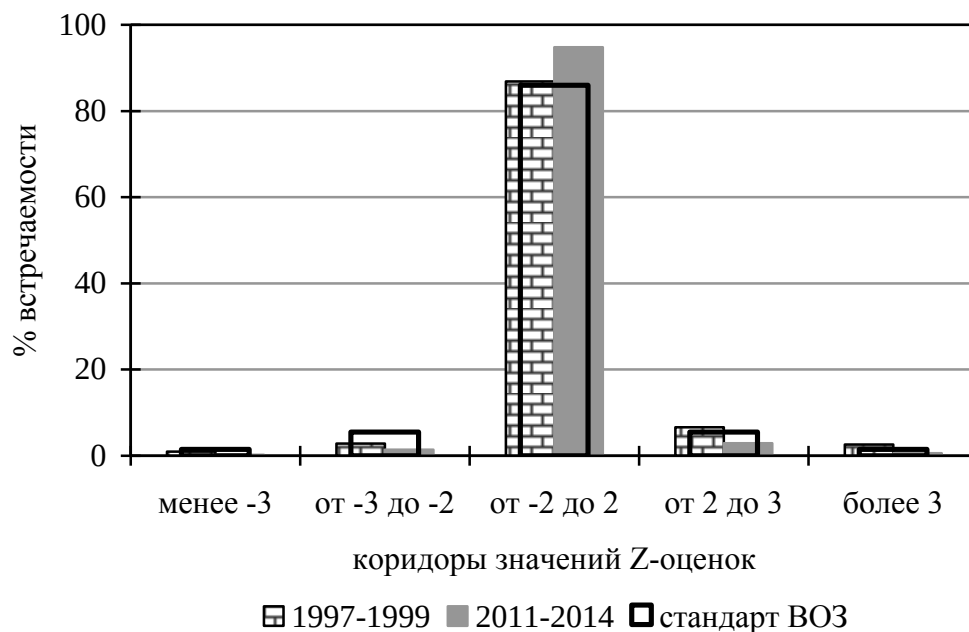


Рисунок 3.23 – Частота встречаемости Z-оценок ИМТ у детей в 1997-1999 и 2011-2014 гг. в сравнении со стандартами ВОЗ

Проведен сравнительный анализ Z-оценок длины тела детей в возрастных группах от 1 года до 14 лет в 1997-1999 и 2011-2014 гг. Полученные результаты представлены на рисунке 3.24.

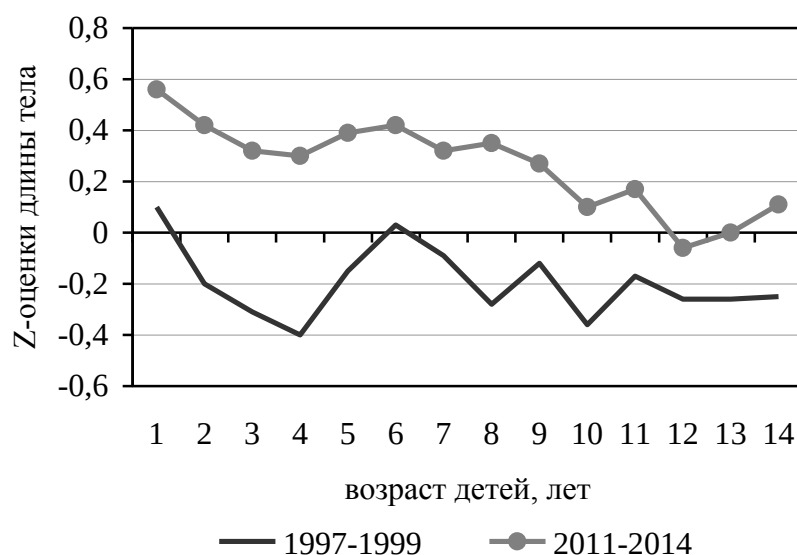


Рисунок 3.24 – Средние значения Z-оценок длины тела детей в 1997-1999 и 2011-2014 гг.

Группа детей, обследованных в 1997-1999 гг., характеризовалась значениями длины тела для возраста меньше стандартных показателей ВОЗ и меньше показателей 2011-2014 гг. Наиболее выраженные отличия получены у детей в возрасте 3, 4, 8 и 10 лет. Значения Z-оценок (среднее, СО) в этих возрастных группах составили -0,31 (1,54), -0,40 (1,56), -0,28 (1,23) и -0,36 (1,26) соответственно.

У детей всех исследуемых возрастных групп отличия значений длины тела в 1997-1999 гг. и 2011-2014 гг. статистически достоверны ($p < 0,01$).

Выполнен сравнительный анализ Z-оценок массы тела у детей I и II групп в различные возрастные периоды (рисунок 3.25). Стандартные нормативы разработаны ВОЗ только для детей до 10 лет, поэтому полученные данные отражали возрастные изменения массы тела у детей 1-9 лет.

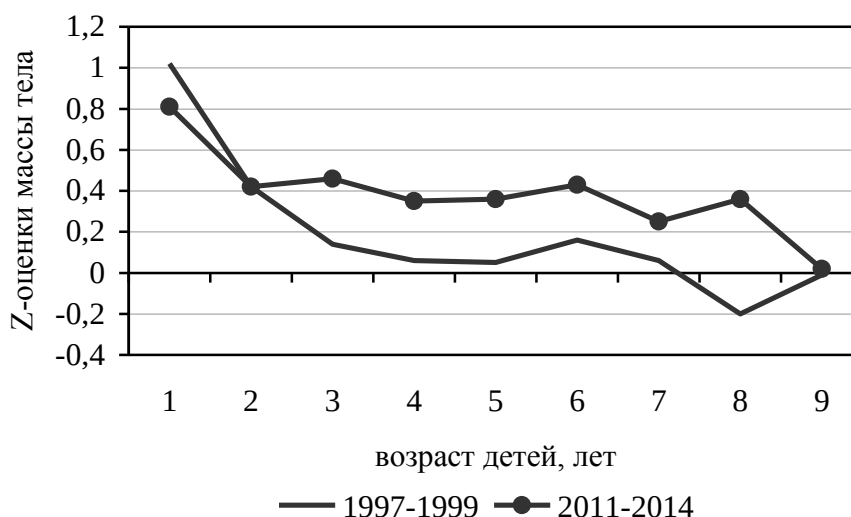


Рисунок 3.25 – Средние значения Z-оценок массы тела детей в 1997-1999 и 2011-2014 гг.

Масса тела детей I группы (1997-1999 гг.) в раннем детском возрасте (1-2 года) значительно превышала стандартные показатели и значения региональных справочных показателей 2011-2014 гг. – 1,02 (1,12) и 0,42 (0,97) соответственно. В возрасте 3-5, 7 и 9 лет полученные значения длины тела приближались к нормативам ВОЗ (в отличие от современных региональных данных, которые оставались выше стандартов). Средние значения массы тела детей II группы,

обследованных в 2011-2014 гг., превышали показатели детей I группы, практически во все возрастные периоды (3-8 лет), $p < 0,005$. В возрасте 9 лет значения Z-оценок массы тела современных детей совпадали с показателями детей 1997-1999 гг.

Сравнительный анализ средних значений Z-оценок ИМТ у детей в 1997-1999 гг. и 2011-2014 гг. с использованием стандартов ВОЗ представлен на рисунке 3.26.

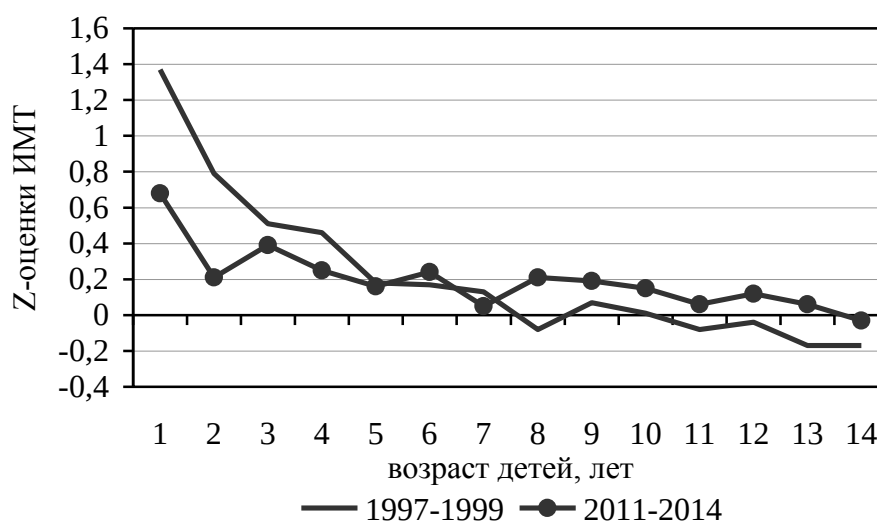


Рисунок 3.26 – Средние значения Z-оценок ИМТ в 1997-1999 и 2011-2014 гг.

У детей раннего возраста (1-2 года), обследованных в 1997-1999 гг., показатели ИМТ были значительно выше стандартов ВОЗ и значений ИМТ современных детей ($p < 0,001$). В возрасте 5-7 лет они приближались к современным региональным нормативам, в 8-10 лет были ниже их, а в 11-14 лет становились меньше региональных показателей 2011-2014 гг. Статистически достоверные различия значений Z-оценок ИМТ детей в 2011-2014 гг. и их сверстников 1997-1999 гг. получены в возрастных группах 1 год, 4 года, 8 лет, 10 лет, 12-14 лет ($p < 0,05$).

Проведен сравнительный анализ значений Z-оценок ИМТ у девочек и мальчиков в 1997-1999 и 2011-2014 гг. По сравнению с исследованиями 15-летней давности, у девочек в 2011-2014 гг. сдвиг значений ИМТ в сторону недостатка

массы фиксировался позже – не в 10-14 лет, а в 15-18 лет.

Результаты исследований Z-оценок длины тела, массы тела и ИМТ у городских и сельских детей Воронежской области в 1997-1999 и 2011-2014 гг. представлены на рисунке 3.27.

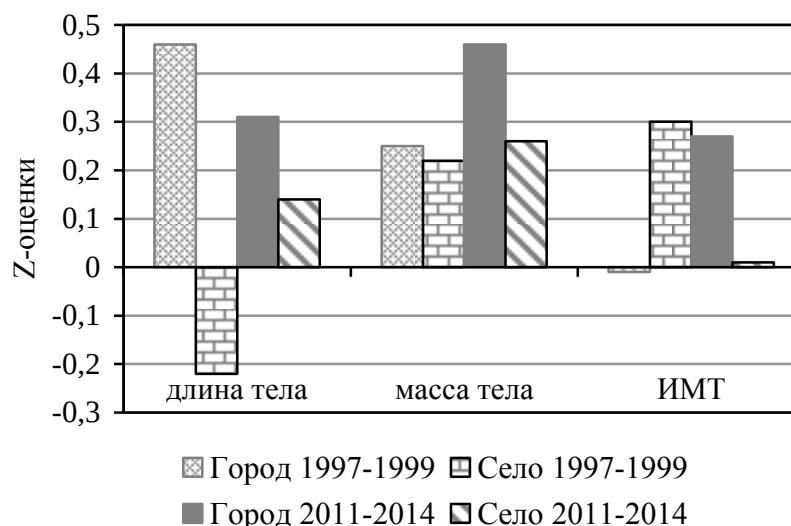


Рисунок 3.27 – Средние значения Z-оценок длины тела, массы тела и ИМТ у городских и сельских детей Воронежской области в 1997-1999 и 2011-2014 гг.

Как видно из представленных данных, в 1997-1999 гг. городские дети имели значительно более высокий рост, чем их сельские сверстники ($p < 0,001$). Длина тела городских детей была выше стандартных показателей ВОЗ, сельских детей – ниже. В 2011-2014 гг. отличия значений длины тела от стандартных значений ВОЗ стали менее выраженными, длина тела городских детей оставалась выше аналогичных показателей сельских детей ($p < 0,001$).

Масса тела городских и сельских детей в 1997-1999 гг. значимо не отличалась ($p = 0,785$) и была несколько выше стандартов ВОЗ. Индекс массы тела у городских детей практически совпадал с показателями ВОЗ, т.е. значения массы тела соответствовали имеющемуся росту. У сельских детей значения ИМТ преобладали над стандартами ВОЗ, масса тела не соответствовала росту. В группе детей 2011-2014 гг. средние значения Z-оценок массы тела сельских детей практически не изменились, в то время как у городских детей – значительно

выросли ($p < 0,001$). В результате индекс массы тела детей, проживающих в селе, в 2011-2014 гг. приблизился к показателям ВОЗ, а для городских детей – стал превышать стандартные показатели.

Таким образом, сравнительный анализ региональных справочных материалов физического развития детей Воронежской области 2011-2014 и 1997-1999 годов проведен с использованием различных методов – центильного и путем сравнения Z-оценок. Показатели длины тела детей Воронежского региона в 2011-2014 гг. превышали данные 1997-1999 гг. практически во всех возрастных группах и центильных коридорах. Наибольшие отличия значений длины тела получены у детей 1-4 лет, массы тела – в 3-4 года и 8-12 лет. Значения Z-оценок длины тела детей в 1997-1999 гг. были ниже стандартов ВОЗ, а в 2011-2014 гг. они превысили стандартные показатели ($p < 0,001$). В отношении массы тела получено преобладание высоких значений Z-оценок у современных детей ($p < 0,001$), при этом значения Z-оценок ИМТ у современных детей приближались к стандартным показателям ($p < 0,001$).

Резюме

Разработаны LMS-модели длины тела и массы тела девочек и мальчиков, на основе которых построены возрастные зависимости перцентильных значений для 3-го, 10-го, 25-го, 50-го, 75-го, 90-го и 97-го перцентилей длины и массы тела мальчиков и девочек для каждого года жизни (приложение А). Полученные кривые распределения значений длины тела, массы тела и ИМТ региональных нормативов соответствовали стандартному распределению показателей физического развития ВОЗ с преобладанием высоких значений у детей Воронежской области, особенно значений массы тела ($p < 0,001$). Длина тела детей Воронежской области в 2011-2014 гг. была выше значений ВОЗ во всех возрастных группах, за исключением подростков 15-18 лет, где она приближалась к стандартам. Средние значения массы тела и ИМТ детей Воронежской области значительно превышали стандарты ВОЗ в возрасте 1-4 лет, приближаясь к

стандартам в возрасте 10 лет. Для ИМТ получены отрицательные значения Z-оценок у девочек 15-18 лет, свидетельствующие о недостатке массы. Дети, проживающие в селе, имели значения длины тела и ИМТ ниже, чем дети, проживающие в городе. У городских детей значения ИМТ преобладали над стандартными нормативами ВОЗ. В сравнении с региональными справочными данными 1997-1999 гг., показатели длины и ИМТ современных детей приблизились к стандартным значениям ВОЗ, а массы тела – выросли.

Разработанные справочные показатели могут быть использованы для оценки достигнутого уровня физического развития у детей в возрасте от 1 до 18 лет.

ГЛАВА 4. ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ИНФЕКЦИЕЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

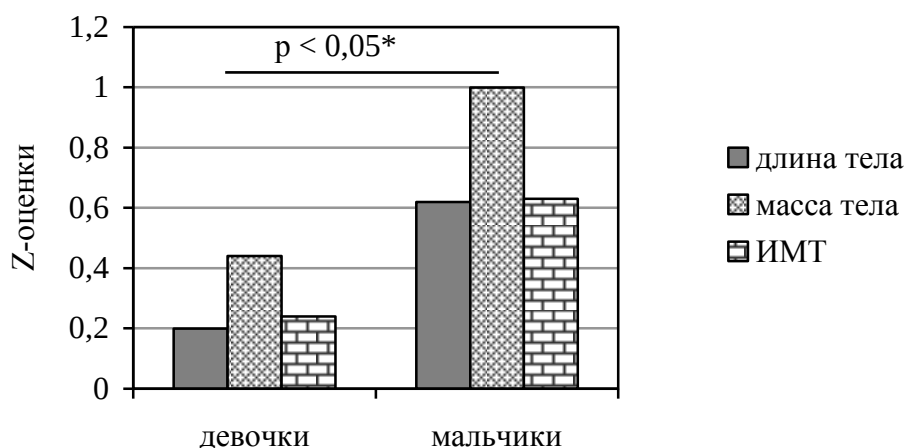
Разработанные нормативы физического развития детей Воронежской области использованы для оценки длины и массы тела у детей с заболеваниями почек. Ранее на кафедре госпитальной и поликлинической педиатрии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко (зав. кафедрой, профессор, д.м.н. Т.Л. Настаушева) проводились исследования физического развития у пациентов с нефропатиями [98, 123, 124]. Для выявления особенностей изменения длины и массы тела больных на современном этапе выполнен анализ показателей физического развития детей с наиболее частой патологией почек, а именно с рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей, включая пиелонефрит.

4.1. Физическое развитие детей с рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей с учетом возраста

Согласно основным закономерностям морфофункционального развития детей, показатели физического развития отличаются у мальчиков и девочек и в разных возрастных группах [5, 7]. Для выявления особенностей физического развития у детей разного пола с ИМВП проведен анализ Z-оценок длины, массы тела и ИМТ у мальчиков и девочек. В качестве норматива, с которым сравнивались результаты измерений, использованы международные данные (стандарты ВОЗ) и региональные (разработанные нормативы физического развития детей Воронежской области 2011-2014 гг.). Сравнение показателей физического развития детей с ИМВП, рассчитанных на основе стандартов ВОЗ, представлено на рисунке 4.1.

Согласно данным литературы, региональные нормативы более чувствительны в выявлении отклонений физического развития детей, связанных с развитием хронической патологии. Сравнение с международными данными, в

первую очередь, показывает отличия популяции детей в целом, без деления на здоровых и больных [37].



Примечание – * достоверность различий Z-оценок длины, массы тела и ИМТ между группами ($p=0,023$, $0,003$ и $0,035$ соответственно)

Рисунок 4.1 – Средние значения Z-оценок показателей физического развития детей с ИМВП, рассчитанные по стандартам ВОЗ

Значения Z-оценок показателей физического развития отличались у девочек и мальчиков с ИМВП. Мальчики имели более высокие значения длины тела, ИМТ и, особенно, массы тела по сравнению с девочками.

Проведен сравнительный анализ значений Z-оценок, рассчитанных по стандартам ВОЗ, у детей в разных возрастных группах – до 5 лет, 5-10 лет и старше 10 лет (таблица 4.1). Наиболее выраженные отличия от стандартных показателей получены у детей в возрасте от 5 до 10 лет, как у девочек, так и мальчиков. У девочек младше 5 лет длина тела и ИМТ практически не отличались от стандартов ВОЗ ($p=0,446$ и $0,691$ соответственно), масса тела была выше стандартов, но достоверных различий не получено ($p=0,296$). В возрасте 5-10 лет наблюдалось значительное увеличение длины, массы тела и ИМТ ($p<0,001$), что свидетельствовало о несоответствии значений массы тела имеющемуся росту. В возрастной группе старше 10 лет показатели длины тела и ИМТ приближались к стандартным величинам ($p=0,391$ и $0,083$ соответственно).

Таблица 4.1 – Средние значения Z-оценок показателей физического развития детей разного возраста с ИМВП, рассчитанные на основе стандартов ВОЗ

Показатели, среднее (СО)	Возрастные группы пациентов			p*
	до 5 лет	5 – 10 лет	старше 10 лет	
девочки	n=32	n=52	n=70	
Z-оценки длины тела	0,16 (1,60)	0,41 (1,31)	0,06 (0,99)	0,305
Z-оценки массы тела	0,21 (1,44)	0,57 (1,20)	—**	0,220
Z-оценки ИМТ	0,08 (1,46)	0,47 (1,15)	0,14 (1,14)	0,239
мальчики	n=8	n=27	n=33	
Z-оценки длины тела	0,35 (1,24)	0,82 (0,98)	0,53 (1,51)	0,564
Z-оценки массы тела	0,44 (0,64)	1,17 (1,31)	—**	0,140
Z-оценки ИМТ	0,36 (0,97)	0,99 (1,33)	0,40 (1,43)	0,209
все дети	n=40	n=79	n=103	
Z-оценки длины тела	0,20 (1,52)	0,55 (1,22)	0,21 (1,19)	0,157
Z-оценки массы тела	0,26 (1,31)	0,78 (1,26)	—**	0,038
Z-оценки ИМТ	0,14 (1,37)	0,65 (1,23)	0,22 (1,24)	0,037

Примечание – * достоверность отличий между возрастными группами пациентов, ** стандарты ВОЗ для массы тела разработаны только для детей до 10 лет

У мальчиков младше 5 лет отмечались более выраженные отличия значений длины тела, массы тела и ИМТ от стандартов, чем у девочек соответствующего возраста ($p < 0,001$). В группе детей 5-10 лет полученные различия увеличивались ($p < 0,001$). Средние значения ИМТ приближались к 1, что указывало на высокий процент детей с избытком массы тела и ожирения в данной возрастной группе пациентов. В возрасте старше 10 лет значения длины тела и ИМТ несколько уменьшались по сравнению с данными детей в возрасте 5-10 лет, но оставались высокими ($p < 0,001$).

Среди всех детей с ИМВП получены достоверные отличия значений Z-оценок массы тела и ИМТ у детей 5-10 лет от детей других возрастных групп. Данные отличия показателей могли быть обусловлены различиями региональных

показателей физического развития и международных стандартов, поэтому проведен сравнительный анализ Z-оценок антропометрических показателей детей с ИМВП, рассчитанных по региональным справочным показателям 2011-2014 гг. (таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Средние значения Z-оценок показателей физического развития детей разного возраста с ИМВП, рассчитанные на основе региональных нормативов 2011-2014 гг.

Показатели, среднее (СО)	Возрастные группы пациентов			p
	до 5 лет	5 – 10 лет	старше 10 лет	
девочки	n=32	n=52	n=70	
Z-оценки длины тела	0,14 (1,53)	0,40 (1,31)	0,52 (1,57)	0,486
Z-оценки массы тела	-0,01 (1,77)	0,50 (1,38)	0,17 (1,57)	0,300
мальчики	n=8	n=27	n=33	
Z-оценки длины тела	0,15 (0,86)	0,66 (1,05)	0,48 (1,55)	0,614
Z-оценки массы тела	0,08 (1,08)	1,17 (1,46)	0,52 (1,67)	0,126
все дети	n=40	n=79	n=103	
Z-оценки длины тела	0,14 (1,41)	0,49 (1,29)	0,51 (1,55)	0,355
Z-оценки массы тела	0,01 (1,64)	0,73 (1,44)	0,28 (1,60)	0,037

Примечание – * достоверность отличий между возрастными группами пациентов

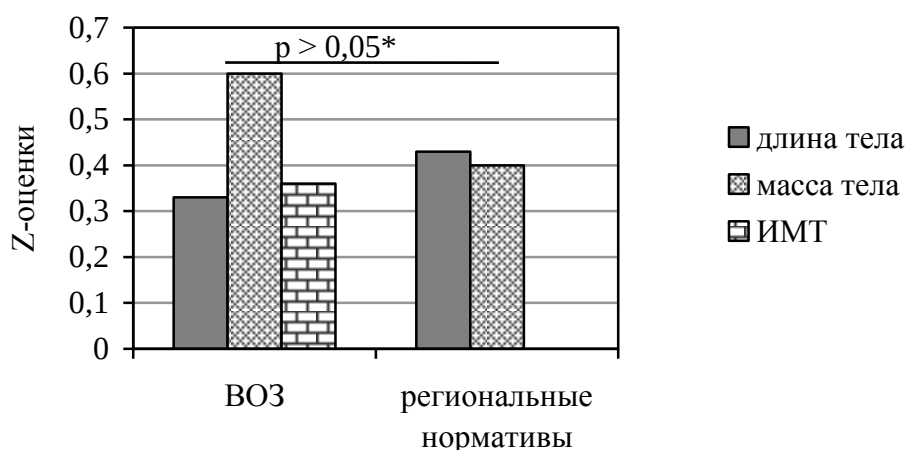
У детей с ИМВП выявлены отличия показателей физического развития не только от стандартов ВОЗ, но и от региональных справочных показателей 2011-2014 гг., наиболее выраженные в возрасте 5-10 лет. Начиная с возраста 5 лет и старше, отмечалось увеличение значений длины и массы тела детей с ИМВП по сравнению с региональными стандартами ($p < 0,001$). В возрасте старше 10 лет значения массы тела уменьшались и приближались к региональным стандартам ($p = 0,028$), а длины тела – продолжали оставаться высокими ($p < 0,001$).

У девочек до 5 лет показатели длины и массы тела не отличались от региональных справочных показателей ($p = 0,499$ и $0,962$ соответственно), а в

возрасте 5-10 лет превышали их ($p < 0,001$). У девочек старше 10 лет длина тела оставалась выше региональных показателей ($p < 0,001$), а значения массы тела уменьшались и приближались к региональным данным ($p = 0,298$).

У мальчиков младше 5 лет так же, как и у девочек не выявлены отличия длины и массы тела от региональных показателей физического развития ($p = 0,676$ и $0,825$ соответственно). В возрасте 5-10 лет увеличение значений длины и массы тела по сравнению с региональными данными были более выражены, чем у девочек ($p = 0,375$ и $0,048$ для длины и массы тела соответственно). Полученные различия уменьшались в возрасте старше 10 лет, но оставались выше региональных показателей ($p < 0,001$).

Сравнение средних значений Z-оценок, рассчитанных по стандартам ВОЗ и региональным справочным показателям показано на рисунке 4.2.



Примечание: * - различия Z-оценок длины и массы тела между группами не получены ($p = 0,436$, $0,143$ для длины и массы тела соответственно)

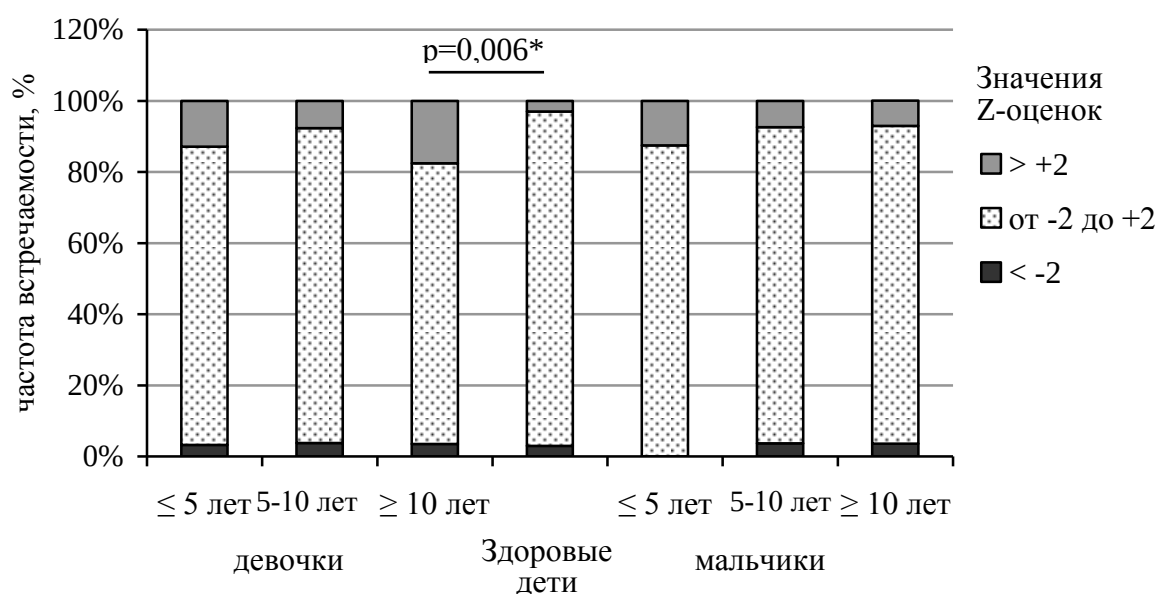
Рисунок 4.2 – Средние значения Z-оценок показателей физического развития детей с ИМВП, рассчитанные по стандартам ВОЗ и региональным нормативам

Расчет показателей физического развития по региональным справочным материалам показал меньшие различия значений массы тела детей с ИМВП и здоровых детей, чем расчет по международным данным, но достоверных отличий значений Z-оценок, рассчитанных по разным стандартам не получено ($p = 0,436$ и

0,143 для длины и массы тела соответственно). Расчет по региональным стандартам выявил равномерное увеличение значений длины и массы тела детей. Разработку региональных справочных показателей физического развития проводили только для значений длины и массы тела. ИМТ является расчетным показателем, отражающим соответствие массы тела имеющемуся росту, его оценку рекомендовано проводить с использованием международных стандартов [111, 331].

Для дальнейшего анализа частоты встречаемости различных нарушений физического развития у детей с ИМВП использованы значения длины и массы тела, рассчитанные по региональным справочным материалам, и значения ИМТ, рассчитанные по стандартам ВОЗ.

На рисунке 4.3 представлена частота встречаемости высоких и низких значений длины тела у детей с ИМВП в зависимости от возраста.



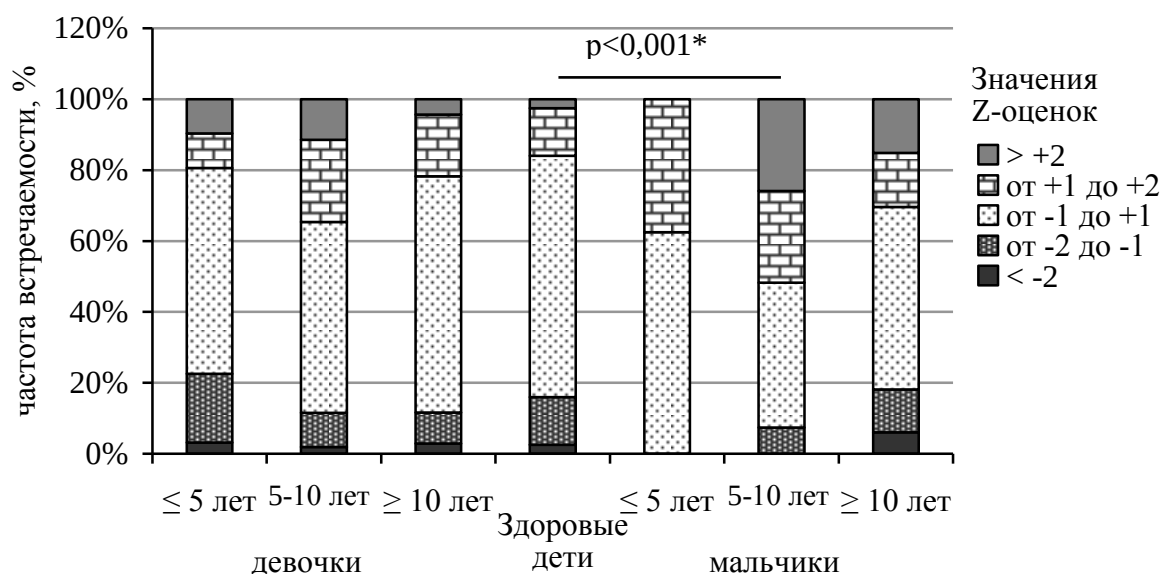
Примечание – * достоверность различий между девочками старше 10 лет и здоровыми детьми

Рисунок 4.3 – Частота встречаемости высоких и низких значений длины тела у детей с ИМВП в зависимости от возраста

Во всех возрастных группах пациентов с ИМВП дети, имеющие высокий рост (значения Z-оценок длины тела $> +2$) встречались чаще, чем среди здоровых детей Воронежского региона. Больше всего высокорослых детей было в группе девочек старше 10 лет, получены достоверные отличия от здоровых детей. Дети,

имеющие низкий рост (значения Z-оценок < -2), встречались с такой же частотой, как и среди здоровых детей (менее 3%).

Проведен анализ частоты встречаемости различных значений ИМТ у пациентов с ИМВП в зависимости от возраста (рисунок 4.4).



Примечание – * достоверность различий между мальчиками 5-10 лет и здоровыми детьми

Рисунок 4.4 – Частота встречаемости высоких и низких значений ИМТ у детей с ИМВП в зависимости от возраста

Во всех возрастных группах пациентов с ИМВП отмечалось увеличение числа детей, имеющих значения Z-оценок ИМТ выше нормы. Среди девочек до 5 лет было больше пациентов с ожирением (Z-оценки ИМТ $> +2$), чем среди здоровых детей (9,7%). В возрасте 5-10 лет число девочек с избыточной массой тела и ожирением было наиболее высоким (23,1% и 11,5% соответственно). У девочек старше 10 лет частота встречаемости избыточной массы тела уменьшалась, но оставалась высокой и составляла 17,4%, ожирения – 4,3%.

Среди мальчиков наиболее высокая частота встречаемости избытка массы тела и ожирения отмечена в возрасте 5-10 лет (25,9 и 25,9% соответственно). Получены достоверные отличия значений Z-оценок этой группы пациентов от здоровых детей. В возрасте до 5 лет было небольшое число мальчиков (8 человек), дети с избытком массы тела составляли значительное число (37,5%).

Среди мальчиков старше 10 лет частота встречаемости избытка массы тела и ожирения встречалась реже, чем в других возрастных группах (15,2 и 15,2% соответственно).

Недостаток массы тела (значения Z-оценок ИМТ менее -1) встречались несколько чаще по сравнению со здоровыми детьми среди девочек до 5 лет и мальчиков старше 10 лет (22,5 и 18,1% соответственно).

Физическое развитие детей зависит не только от возраста и пола, но и от особенностей имеющейся хронической патологии. Инфекция мочевыводящих путей у детей и, в частности, пиелонефрит, часто имеют рецидивирующее течение. К возникновению рецидивов предрасполагают наличие обструкции мочевых путей, пузырно-мочеточникового рефлюкса, врожденных аномалий почек и нейрогенной дисфункции мочевого пузыря.

4.2. Физическое развитие детей с рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей на фоне врожденных аномалий развития почек и мочевых путей

Среди пациентов с рецидивирующей ИМВП выделены группы детей с врожденными аномалиями развития почек и мочевых путей, предрасполагающими к рецидивированию инфекционного процесса. Выполнен анализ показателей физического развития детей с рецидивирующей ИМВП, протекающей на фоне обструкции мочевыводящих путей (группа 1), пузырно-мочеточникового рефлюкса (группа 2), врожденных аномалий развития почек (группа 3) и нейрогенной дисфункции мочевого пузыря (группа 4). Результаты представлены в таблице 4.3.

У детей с рецидивирующей ИМВП, протекающей на фоне врожденных аномалий развития почек и мочевых путей, имелись отличия показателей физического развития. Дети 1-й группы, у которых ИМВП протекала на фоне обструкции мочевых путей, имели значения длины, массы тела и ИМТ, близкие к

нормативам. У пациентов с ПМР II-IV степени отмечалось уменьшение значений длины тела по сравнению со здоровыми детьми, масса тела не отличалась от величин здоровых детей, при этом ИМТ был выше нормы.

Таблица 4.3 – Средние значения Z-оценок показателей физического развития детей с рецидивирующей ИМВП на фоне врожденных аномалий развития почек и мочевых путей

Показатели, среднее (СО)	Группы детей с ИМВП				p
	1, n=24	2, n=20	3, n=32	4, n=17	
Z-оценки длины тела	0,15 (1,51)	-0,57 (1,21)	0,20 (1,18)	0,09 (1,44)	0,195
Z-оценки массы тела	0,18 (1,29)	0,13 (1,29)	0,71 (1,50)	0,26 (1,44)	0,389
Z-оценки ИМТ	0,21 (1,13)	0,56 (1,00)	0,65 (1,28)	0,34 (1,64)	0,587

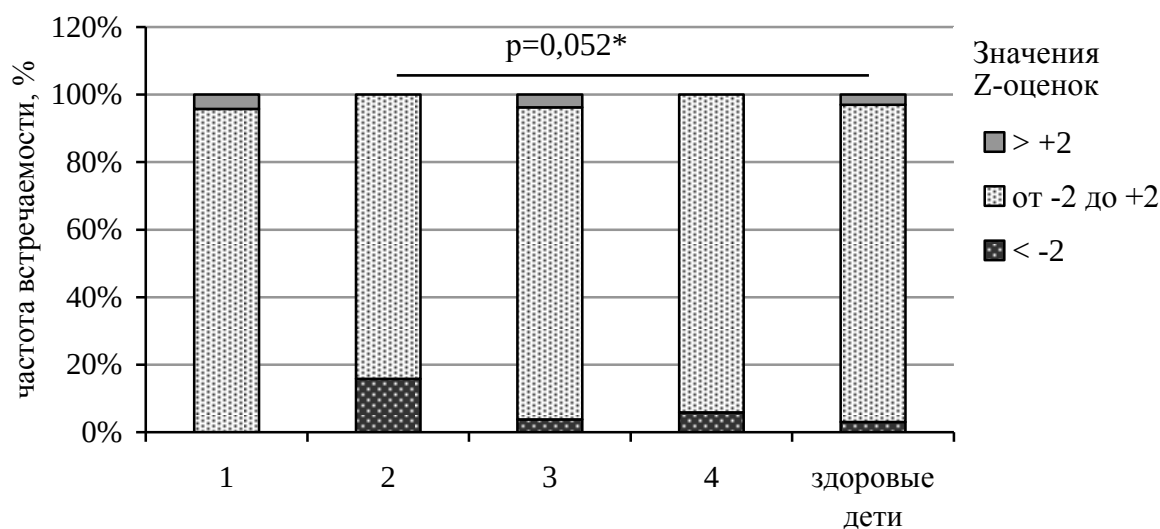
Дети, у которых рецидивы ИМВП возникали на фоне врожденных аномалий почек, имели значения длины, массы тела и ИМТ выше справочных показателей. У пациентов данной группы получены наиболее высокие средние значения массы тела и ИМТ по сравнению с детьми других групп. Дети с ИМВП на фоне нейрогенной дисфункции мочевого пузыря имели значения длины тела, наиболее приближенные к нормативам.

Для выявления особенностей распределения полученных значений длины и ИМТ детей с ИМВП проведен анализ частоты встречаемости нарушений физического развития у пациентов разных групп.

На рисунке 4.5 представлена частота встречаемости высоких и низких значений длины тела детей с ИМВП, протекающей на фоне врожденных аномалий развития почек и мочевых путей.

Выявлены отличия частоты встречаемости низких значений длины тела от здоровых детей у пациентов с ИМВП, протекающей на фоне ПМР (группа 2). Детей с низким ростом (значения Z-оценок длины тела <-2) в этой группе было

больше, чем среди здоровых детей и пациентов других групп. Детей с высоким ростом среди пациентов 2-й группы не было. Частота встречаемости нарушений длины тела среди детей других групп не отличалась от распределения в здоровой популяции детей.



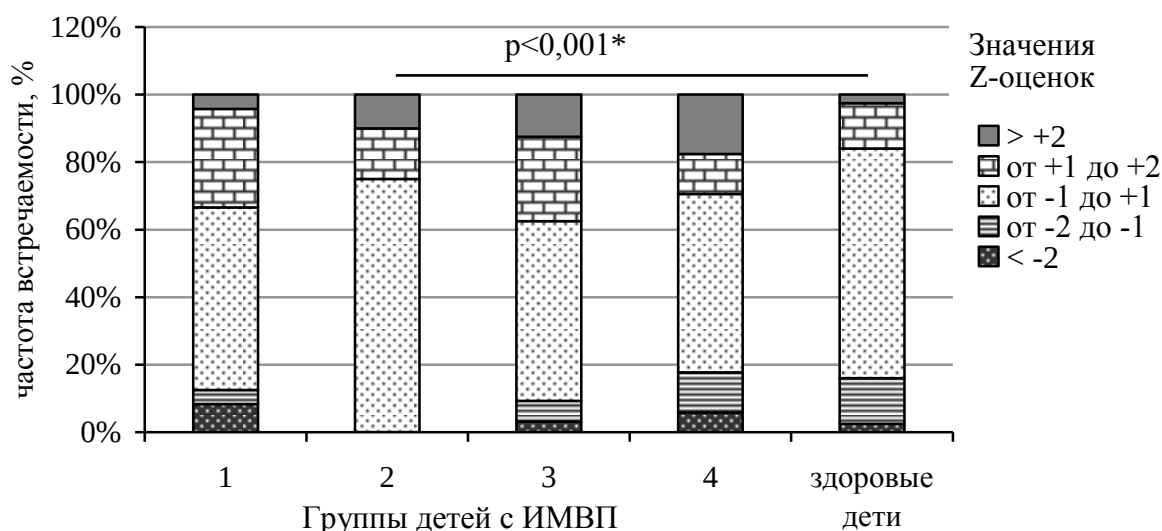
Примечание – * достоверность различий Z-оценок детей группы 2 (ИМР) и здоровых детей

Рисунок 4.5 – Частота встречаемости высоких и низких значений длины тела в группах детей с ИМВП на фоне врожденных аномалий развития почек и мочевых путей

Проведен анализ частоты встречаемости различных значений ИМТ у детей с ИМВП, протекающей на фоне врожденных аномалий развития почек и мочевых путей (рисунок 4.6).

Во всех группах детей с ИМВП отмечался сдвиг распределения Z-оценок ИМТ в сторону избытка массы тела и ожирения, наиболее выраженный у детей 1-й и 3-й групп. Среди пациентов 1-й группы (ИМВП на фоне обструкции мочевых путей) частота встречаемости избытка массы тела и ожирения (Z-оценки ИМТ $>+1$) составляла 33,4% (8 детей), в основном за счет детей с избыточной массой тела – 7 человек (29,2%). В этой же группе, по сравнению с другими группами и здоровыми детьми, было больше пациентов с недостаточной массой тела (Z-оценки ИМТ < -2) – 2 детей (8,3%).

Дети 2-й группы (ИМВП на фоне ПМР) имели наиболее выраженные отличия частоты встречаемости нарушений ИМТ по сравнению со здоровыми детьми ($p < 0,001$). Среди них не было детей с недостатком массы тела, дети с избытком массы тела и ожирением составляли 25% (5 человек).



Примечание – * достоверность различий Z-оценок детей группы 2 (ПМР) и здоровых детей

Рисунок 4.6 – Частота встречаемости высоких и низких значений ИМТ в группах детей с ИМВП на фоне врожденных аномалий развития почек и мочевых путей

В 3-й группе пациентов (дети с ИМВП на фоне врожденной аномалии почек) было наибольшее число пациентов с избытком массы тела и ожирением – 8 человек (37,5%), частота встречаемости низких значений ИМТ меньше, чем у здоровых детей.

Среди детей 4-й группы (ИМВП на фоне нейрогенной дисфункции мочевого пузыря) также отмечалось высокое число детей с избыточной массой тела – 2 ребенка (11,8%) и ожирением – 3 детей (17,6%), частота встречаемости недостатка массы тела не отличалась от региональных нормативов.

Таким образом, среди пациентов с разными вариантами врожденных аномалий развития почек и мочевых путей наибольшие отличия показателей физического развития от значений здоровых детей получены у детей с ПМР. У них отмечалось уменьшение значений длины тела по сравнению со здоровыми

детьми. В группе детей с ИМВП и ПМР не было пациентов с высоким ростом и с недостатком массы тела.

4.3. Физическое развитие детей с рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей в различные периоды заболевания

Физическое развитие детей может меняться на фоне течения заболевания (например, прогрессирования пиелонефрита и развития хронической болезни почек) или проводимой терапии.

Выполнен сравнительный анализ длины, массы тела и ИМТ у детей с ИМВП при первичном и повторных поступлениях. Среди 78 детей, госпитализированных с обострением инфекции мочевыводящих путей в январе-марте 2015 года 26 пациентов (33,3%) поступали впервые и 52 ребенка (66,7%) – повторно.

Из 26 детей, поступающих в стационар впервые, 80,8% составляли девочки (21 ребенок). Медиана возраста составила – 9,6 лет (6,0; 13,5 лет). Обструкция мочевых путей выявлена в 4 случаях (15,4%), врожденные аномалии почек – в 5 случаях (19,2%), в 1 случае диагностирована нейрогенная дисфункция мочевого пузыря (3,8%). Детей с ПМР, поступающих впервые, не было.

Среди 52 детей, поступающих на лечение с ИМВП повторно, было 39 девочек (75,0%), средний возраст – 10,5 года (7,6; 14,5 лет). Достоверных отличий между группами по возрасту не получено ($p=0,312$). Врожденные аномалии развития почек и мочевых путей у детей, поступающих повторно, наблюдались в 96,2% случаев. Только у 2 детей (3,8%) с рецидивами ИМВП не были диагностированы врожденные аномалии развития почек и мочевых путей. Среди первично поступающих пациентов таких детей было значительно больше – 11 человек (61,5%), $p<0,001$.

В группе детей с повторными поступлениями обструкция мочевых путей выявлена у 12 детей (23,1%), ПМР – у 17 пациентов (32,7%), врожденные

аномалии почек – у 16 детей (30,8%) и нейрогенная дисфункция мочевого пузыря – у 5 человек (9,6%).

Значения Z-оценок показателей физического развития детей с ИМВП при первичном и повторном поступлении приведены в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Средние значения Z-оценок показателей физического развития детей с ИМВП при первичном и повторном поступлении

Показатели, среднее (СО)	Первичное поступление n=26	Повторное поступление n=52	p
Z-оценки длины тела	-0,25 (1,05)	-0,06 (1,39)	0,541
Z-оценки массы тела	-0,01 (1,36)	0,47 (1,43)	0,160
Z-оценки ИМТ	0,21 (1,25)	0,59 (1,15)	0,185

Дети, которые поступали впервые, имели значения длины тела меньше нормативов, при этом значения массы тела соответствовали региональным справочным материалам, а значения ИМТ были выше стандартов. У детей, поступающих повторно, отмечались более высокие значения массы тела и ИМТ, чем у детей, поступающих впервые, но достоверных отличий не получено.

Среди всех 220 детей с ИМВП наблюдалось 117 пациентов с хронической болезнью почек 1-3 стадии (56,8%). Детей с 1 стадией ХБП было 100 человек (85,5%), со 2 стадией – 13 детей (11,1%), с 3 стадией – 4 ребенка (3,4%). Проведен анализ показателей физического развития у детей в зависимости от стадии ХБП (таблица 4.5).

Получены достоверные различия значений длины тела у детей с разными стадиями ХБП. У детей, не имеющих ХБП, показатели длины тела не отличались от показателей здоровых детей. У пациентов с 1-2 стадиями ХБП значения длины тела превышали региональные нормативы. По мере прогрессирования ХБП от 1 к 3 стадии наблюдалось уменьшение значений длины тела. У детей с 3 стадией ХБП

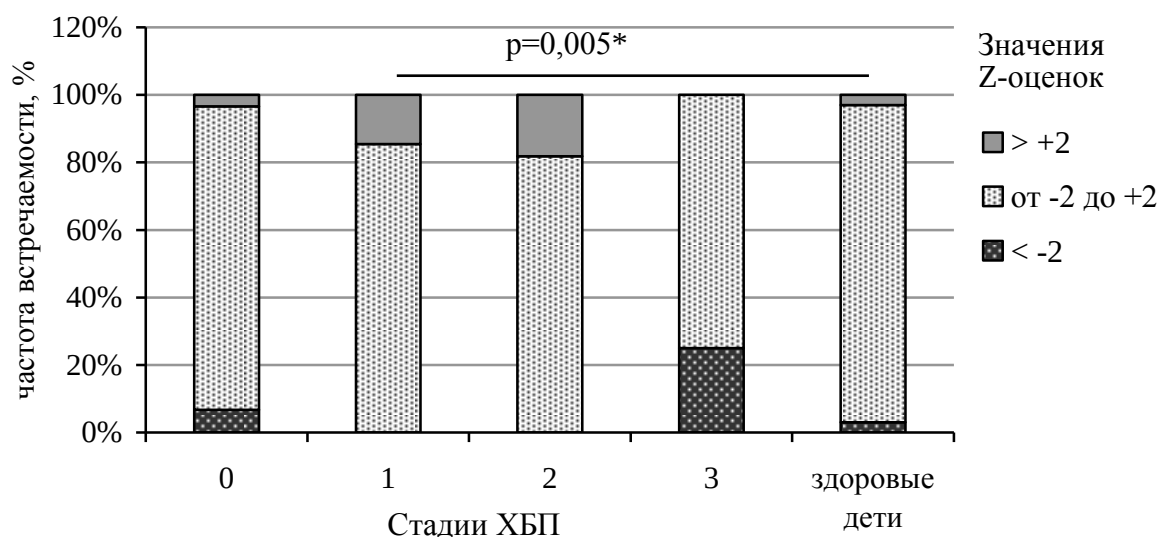
средние значения длины тела были ниже здоровых детей соответствующего пола и возраста.

Таблица 4.5 – Средние значения Z-оценок показателей физического развития у детей с ИМВП в зависимости от стадии ХБП

Показатели, среднее (СО)	Стадии ХБП				p
	0, n=103	1, n=100	2, n=13	3, n=4	
Z-оценки длины тела	-0,08 (1,25)	0,84 (1,34)	0,71 (1,33)	-0,75 (1,59)	<0,001
Z-оценки массы тела	0,31 (1,41)	0,42 (1,72)	1,17 (1,29)	-0,39 (1,80)	0,220
Z-оценки ИМТ	0,48 (1,21)	0,27 (1,40)	0,87 (1,09)	0,17 (1,04)	0,369

У детей, не имеющих ХБП, и с ХБП 1 стадии значения массы тела и ИМТ были выше региональных нормативов. У пациентов со 2 стадией ХБП наблюдалось более значительное увеличение показателей массы тела и ИМТ, чем у детей с ХБП 1 стадии. По мере прогрессирования ХБП к 3 стадии отмечалось снижение массы тела у пациентов, значения ИМТ приближались к стандартам.

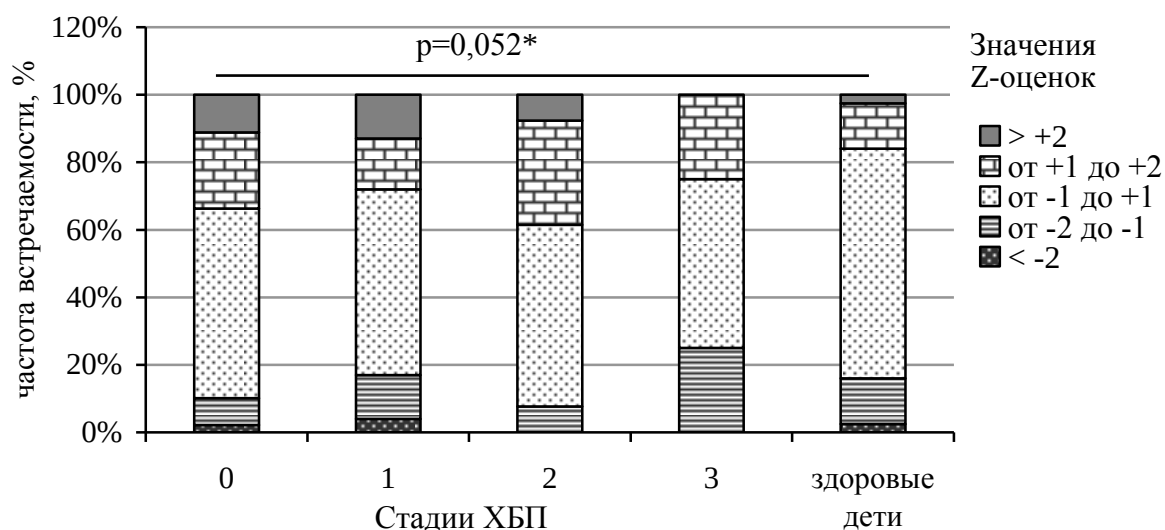
Анализ частоты встречаемости высоких и низких значений длины тела у детей на разных стадиях ХБП представлен на рисунке 4.7. Получены достоверные отличия частоты встречаемости высоких значений длины тела у детей с 1 стадией ХБП по сравнению с частотой встречаемости среди здоровых детей. Частота встречаемости высоких и низких значений длины тела у детей с ИМВП без ХБП не отличалась от здоровых детей. Среди детей со 2 стадией ХБП так же, как и среди пациентов с 1-й стадией, не было детей с низким ростом, и было 2 ребенка с высоким ростом (18,2%). Небольшое число детей в группе не позволило получить достоверных различий ($p=0,062$). Среди 4 пациентов с 3-й стадией ХБП не было детей с высоким ростом, и 1 ребенок имел низкий рост (25%).



Примечание – * достоверность различий между пациентами с 1 стадией ХБП и здоровыми детьми

Рисунок 4.7 – Частота встречаемости высоких и низких значений длины тела у детей с ИМВП на разных стадиях ХБП

Частота встречаемости высоких и низких значений ИМТ у пациентов с ИМВП на разных стадиях ХБП показана на рисунке 4.8.



Примечание – * достоверность различий между детьми с ИМВП без ХБП и здоровыми детьми

Рисунок 4.8 – Частота встречаемости высоких и низких значений ИМТ у детей с ИМВП на разных стадиях ХБП

Среди детей с ИМВП, не имеющих ХБП, как и среди детей с 1-2 стадиями ХБП выявлено увеличение частоты встречаемости пациентов с избытком массы тела и ожирением (значения Z-оценок ИМТ $>+1$). Судить о достоверном распределении значений Z-оценок ИМТ у детей с 3 стадией ХБП не представляется возможным из-за малого числа пациентов.

Таким образом, у детей, поступающих повторно с рецидивами ИМВП, и у пациентов с ХБП 1-2 стадии длина тела была выше региональных нормативов. По мере прогрессирования ХБП от 1 к 3 стадии наблюдалось уменьшение значений длины тела. Высокая частота встречаемости избытка массы тела и ожирения наблюдалась у детей с ИМВП без ХБП и на 1-2 стадиях ХБП.

4.4. Особенности течения рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей у пациентов с нарушениями физического развития

Отклонения в физическом развитии могут влиять на течение заболевания у детей с патологией почек [70, 188, 197]. Изучены особенности течения рецидивирующей ИМВП у детей с высокими и низкими значениями длины тела и ИМТ.

Среди 220 пациентов с ИМВП низкорослость (Z-оценки длины тела <-2) диагностирована у 7 человек (3,2%), высокорослость (Z-оценки $>+2$) – у 23 детей (10,5%). Сравнительная характеристика групп детей с высоким и низким ростом представлена в таблице 4.6.

Таблица 4.6 – Сравнительная характеристика пациентов с ИМВП, имеющих высокие и низкие значения длины тела

Показатели	Дети с низкой длиной тела (Z-оценка <-2) n = 7	Дети с высокой длиной тела (Z-оценка $>+2$) n = 23	p
Возраст, лет медиана (25; 75 перцентили)	3,5 – 14 10,0 (8,6; 11,3)	2,5 – 15 10,2 (7,3; 13,8)	0,883

Продолжение таблицы 4.6

Показатели	Дети с низкой длиной тела (Z-оценка < -2) n = 7	Дети с высокой длиной тела (Z-оценка > +2) n = 23	p
Пол, абс. (%): девочки мальчики	5 (71) 2 (29)	18 (78) 5 (22)	0,892
Место проживания, абс. (%): село город	7 (100) –	11 (48) 12 (52)	0,024
Наличие врожденных аномалий развития почек и мочевых путей, абс. (%)	6 (85,7)	17 (73,9)	0,892
в том числе, абс. (%): 1 – обструкция мочевых путей 2 – ПМР 3 – врожденные аномалии почек 4 – нейрогенная дисфункция мочевого пузыря	– 4 (57) 1 (14) 1 (14)	4 (17) 7 (30) 4 (17) 2 (9)	0,729
Дети с ХБП, абс. (%): 1 стадия 2 стадия 3 стадия	1 (14) – –	13 (57) 2 (9) –	0,242

Группы детей с высокими и низкими значениями длины тела не различались по возрасту (медиана в возрасте 10 лет), полу (преобладали девочки), отличались по месту проживания – все дети с низкой длиной тела проживали в селе. У большинства детей с низкой и высокой длиной тела ИМВП протекала на фоне врожденных аномалий развития почек и мочевых путей. Как высокие, так и низкие значения длины тела чаще наблюдались у детей с ПМР, но достоверных отличий не получено. Высокие значения длины тела чаще встречались у пациентов с 1-2 стадией ХБП (15 детей, 66%).

Проведен анализ характера бактериурии, выделяемой у детей с высокими и низкими значениями длины тела (таблица 4.7). Группы пациентов не различались между собой по частоте встречаемости бактериурии. Среди детей с отличающимися от нормы значениями длины тела (высокими и низкими) *Escherichia coli* встречалась в единичных случаях. У большинства пациентов

высеивались *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp.*, *Enterococcus faecalis* и другие возбудители ИМВП.

Таблица 4.7 – Характеристика бактериурии у пациентов с ИМВП, имеющих высокие и низкие значения длины тела

Показатели	Дети с низкой длиной тела (Z-оценка < -2) n = 7	Дети с высокой длиной тела (Z-оценка > +2) n = 23	p
Частота встречаемости бактериурии, абс. (%)	2 (28,6)	9 (39,1)	0,785
Вид бактериурии, абс. (%): – <i>Escherichia coli</i> – другие возбудители ИМВП	– 2 (100)	1 (11,1) 8 (88,9)	0,387

Проанализированы особенности течения заболевания у детей с высокими и низкими значениями ИМТ, свидетельствующими о недостатке и избытке массы тела. Высокие значения ИМТ, соответствующие избытку массы тела и ожирению (Z-оценки ИМТ >+1) диагностированы у 66 детей (30%), из них у 43 (19,6%) наблюдался избыток массы тела, у 23 (10,4%) – ожирение. Низкие значения ИМТ, свидетельствующие о недостаточности питания (Z-оценки ИМТ <-1) отмечались у 29 детей (13,2%). Сравнительная характеристика групп детей с высокими и низкими значениями ИМТ представлена в таблице 4.8.

Группы детей с низкими и высокими значениями ИМТ не отличались между собой по возрасту, месту проживания, наличию врожденных аномалий развития почек и мочевых путей. В обеих группах преобладали девочки, но среди пациентов с высоким ИМТ мальчиков было 27 человек (40,9%) – больше, чем в целом в группе детей с ИМВП. Группы пациентов не отличались по месту проживания, основному и сопутствующим диагнозам. Среди детей с низкими значениями ИМТ было больше пациентов с ХБП – 19 человек (65,4%) по сравнению с детьми с высокими значениями ИМТ – 32 человека – (48,5%), но значимых отличий не получено.

Таблица 4.8 – Сравнительная характеристика пациентов с ИМВП, имеющих высокие и низкие значения ИМТ

Показатели	Дети с недостатком массы (Z-оценка < -1) n = 29	Дети с избытком массы и ожирением (Z-оценка > +1) n = 66	p
Возраст, лет медиана (25; 75 перцентили)	10,0 (5,1; 14,2)	9,3 (7,0; 11,0)	0,740
Пол, абс. (%): девочки мальчики	21 (72,4) 8 (27,6)	39 (59,1) 27 (40,9)	0,074
Место проживания, абс. (%): село город	16 (55,2) 13 (44,8)	30 (45,5) 36 (54,5)	0,654
Наличие врожденных аномалий развития почек и мочевых путей, абс. (%)	18 (62,0)	39 (59,1)	0,964
в том числе, абс. (%): 1 – обструкция мочевых путей 2 – ПМР 3 – врожденные аномалии почек 4 – нейрогенная дисфункция мочевого пузыря	5 (17,2) 7 (24,2) 3 (10,3) 3 (10,3)	11 (16,7) 11 (16,7) 12 (18,2) 5 (7,5)	0,932
Дети с ХБП, абс. (%): 1 стадия 2 стадия 3 стадия	17 (58,6) 1 (3,4) 1 (3,4)	26 (39,4) 5 (7,6) 1 (1,5)	0,516

Выполнен анализ бактериурии у детей с низкими и высокими значениями ИМТ (таблица 4.9). Бактериурия у детей с нарушениями массы тела встречалась несколько чаще, чем у детей с нарушениями роста (43,2 и 36,7%), но достоверных отличий не получено. Группы пациентов с низкими и высокими значениями ИМТ не отличались по частоте встречаемости бактериурии. У детей с недостатком и избытком массы тела чаще, чем *Escherichia coli*, высеивались *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp.*, *Enterococcus faecalis* и другие возбудители ИМВП.

У пациентов, имеющих избыток массы тела и ожирение (значения Z-оценок ИМТ >1), в 2,3 раза чаще наблюдалось 3 обострения пиелонефрита в год по

сравнению с детьми с недостатком массы тела (14,3 и 6,3% детей соответственно).

Таблица 4.9 – Характеристика бактериурии у пациентов с ИМВП, имеющих высокие и низкие значения ИМТ

Показатели	Дети с низкой длиной тела (Z-оценка < -1) n = 29	Дети с высокой длиной тела (Z-оценка > +1) n = 66	p
Частота встречаемости бактериурии, абс. (%)	13 (44,8)	28 (42,4)	0,948
Вид бактериурии, абс. (%): – <i>Escherichia coli</i> – другие возбудители ИМВП	5 (38,5) 8 (61,5)	10 (35,7) 18 (64,3)	0,858

Сравнение выделяемой микрофлоры мочи у детей с разными значениями ИМТ представлено на рисунке 4.9.

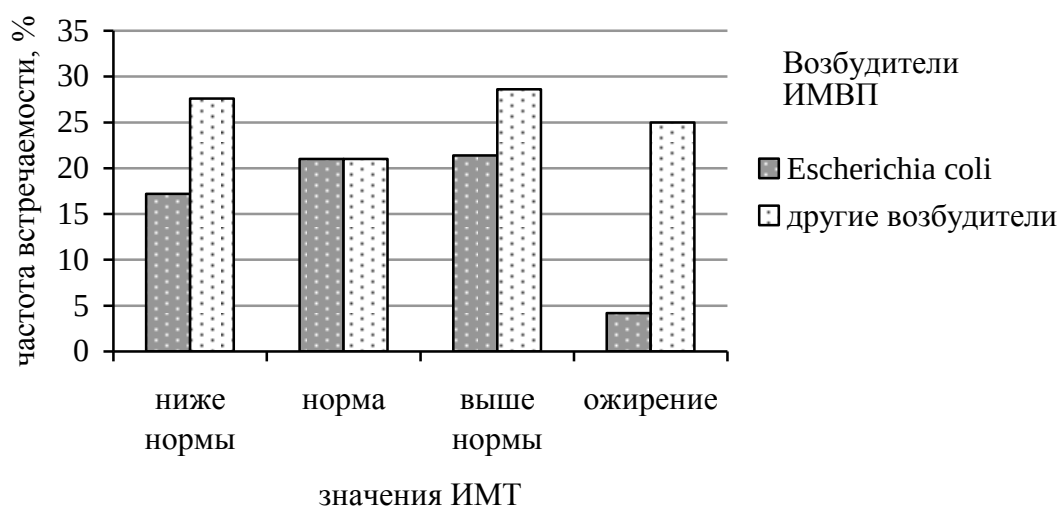


Рисунок 4.9 – Структура микрофлоры мочи у детей с разными значениями индекса массы тела

У детей со значениями ИМТ, соответствующими стандартным показателям для данного возраста и пола, с одинаковой частотой встречалась *Escherichia coli* и другие возбудители ИМВП (*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp.*, *Enterococcus*

faecalis и прочие). У пациентов с ИМТ ниже и выше нормы, особенно у пациентов с ожирением, реже встречалась *Escherichia coli* и чаще другие возбудители ИМВП, достоверных отличий не получено.

Таким образом, у детей с нарушениями физического развития (высокие и низкие значения длины и массы тела) реже, чем у детей, не имеющих указанных нарушений, отмечалось выделение из мочи *Escherichia coli* и чаще – *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp.*, *Enterococcus faecalis* и других возбудителей ИМВП.

Резюме

Оценка показателей физического развития детей с рецидивирующей ИМВП с использованием региональных справочных материалов показала меньшие различия значений массы тела детей с ИМВП и здоровых детей, чем расчет по стандартам ВОЗ. Использование региональных нормативов позволило выявить особенности физического развития, связанные с имеющейся у ребенка хронической патологией. Во всех возрастных группах пациентов с ИМВП было больше детей с высоким ростом, чем среди здоровых детей нашего региона, достоверные отличия получены у девочек старше 10 лет. Наиболее выраженные отклонения массы тела и ИМТ в сторону избытка массы тела и ожирения получены у мальчиков в возрасте от 5 до 10 лет. Низкий рост чаще встречался среди пациентов, у которых пиелонефрит протекал на фоне ПМР. Дети с ХБП 1-2 стадии имели более высокие значения длины тела, чем пациенты, не имеющие ХБП и здоровые дети. При развитии 3 стадии ХБП отмечалось уменьшение значений длины тела в сторону низкого роста. У детей, имеющих низкие и высокие значения длины тела и ИМТ, реже, чем у детей, не имеющих нарушений физического развития, выделялась *Escherichia coli* и чаще – *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp.*, *Enterococcus faecalis* и другие возбудители ИМВП.

ГЛАВА 5. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ И РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

Основой лечения детей с инфекцией мочевыводящих путей является рациональная антибактериальная терапия, позволяющая достигнуть ремиссии заболевания и предотвратить возможные осложнения [34, 35].

Планирование антибактериальной терапии должно быть основано на данных локального микробиологического мониторинга, учитывать преобладающие виды микроорганизмов и их чувствительность к антибактериальным препаратам [34, 122, 142]. Видовой состав микрофлоры мочи отличается в различных регионах и лечебных учреждениях, у детей разного возраста [26]. Ранее на кафедре госпитальной и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (зав. кафедрой профессор Настаушева Т.Л.) проводились исследования возрастных особенностей микрофлоры мочи, в том числе у новорожденных, детей раннего возраста и старше 3 лет [122].

Сведения о характере патогенной флоры необходимы при выборе антимикробной терапии у детей разного возраста [26, 128], у пациентов с инфекцией мочевыводящих путей, протекающей на фоне врожденных аномалий развития почек и мочевых путей, в различные периоды заболевания.

5.1. Характеристика микрофлоры мочи при инфекции мочевыводящих путей у детей различного возраста

Выполнен анализ данных микробиологического мониторинга микроорганизмов, выделяемых из мочи у детей с инфекцией мочевыводящих путей, госпитализированных в Воронежскую областную детскую клиническую больницу №1 в 2013-2015 годах. Исследования выполнены у детей с 3 месяцев до

18 лет, включая сравнительный анализ микрофлоры мочи у детей в возрастных группах до 3 лет и старше 3 лет.

Анализ видового состава микрофлоры мочи у детей в динамике за 2013-2015 годы представлен в таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Сравнительная характеристика микрофлоры мочи у детей с инфекцией мочевых путей в 2013-2015 годах, абс. (%)

Микроорганизмы	2013	2014	2015	p
Грамотрицательные				
Enterobacteriaceae всего, в т.ч.	480 (68,7)	453 (61,0)	541 (67,6)	0,003
– Escherichia coli	275 (39,4)	273 (36,8)	316 (39,5)	0,476
– Enterobacter spp.	31 (4,4)	36 (4,8)	20 (2,5)	0,038
– Citrobacter spp.	—*	—*	8 (1,0)	—
– Klebsiella pneumoniae	111 (15,9)	69 (9,3)	103 (12,9)	<0,001
– Proteus spp.	63 (9,0)	75 (10,1)	94 (11,7)	0,217
Pseudomonas aeruginosa	32 (4,6)	35 (4,7)	38 (4,7)	0,987
Грамположительные				
Enterococcus spp.	119 (17,0)	217 (29,2)	153 (19,1)	<0,001
– faecalis	100 (14,3)	164 (22,1)	124 (15,5)	<0,001
– faecium	19 (2,7)	53 (7,1)	29 (3,6)	<0,001
Staphylococcus всего, в т.ч.	52 (7,4)	18 (2,4)	35 (4,4)	<0,001
– staphylococcus epidermidis	45 (6,4)	15 (2,0)	34 (4,3)	<0,001
– staphylococcus aureus	7 (1,0)	3 (0,4)	1 (0,1)	0,050
Прочие**	16 (2,3)	20 (2,7)	34 (4,2)	0,067
Всего	699 (100)	743 (100)	801 (100)	

Примечания – * знак «—» означает, что данный возбудитель не диагностировался,

** – прочие: Morganella spp., Acinetobacter spp. и Streptococcus spp.

На протяжении исследуемого периода времени (2013-2015 гг.) преобладающими возбудителями инфекции мочевыводящих путей были представители семейства *Enterobacteriaceae* (61,0 – 68,7%), частота встречаемости их уменьшалась в 2014 году ($p=0,003$), преимущественно за счет *Escherichia coli* (36,8-39,5%). Различий в выделении *Escherichia coli* по годам наблюдения не выявлено, однако отмечено уменьшение выделения *Enterobacter spp.* в 2015 году (с 4,4 до 2,5%, $p=0,038$). В отношении *Klebsiella pneumoniae* установлено уменьшение выделения возбудителя в 2014 году ($p<0,001$).

Второй по частоте группой возбудителей, выделяемой из мочи у детей с инфекцией мочевыводящих путей, были *Enterococcus spp.* (17,0–29,2%) Установлено увеличение выделения данных микроорганизмов из мочи у детей в 2014 году, как за счет увеличения *Enterococcus faecalis*, так и за счет *Enterococcus faecium* ($p<0,001$). Неферментирующие микроорганизмы (*Pseudomonas aeruginosa*) выделялись на протяжении 3-х лет с одинаковой частотой – 4,6 – 4,7% ($p=0,987$).

Проанализированы особенности видового состава микроорганизмов, выделяемых из мочи при инфекции мочевых путей у детей разных возрастных групп за период 2013-2015 гг. Абсолютные значения показателей выделяемой микрофлоры представлены в таблице 5.2, процентное соотношение на рисунках 5.1 – 5.3.

Таблица 5.2 – Сравнительная характеристика микроорганизмов, выделяемых из мочи у детей разного возраста в 2013-2015 гг. (абс.)

Микроорганизмы	2013		2014		2015		p
	< 3 лет	> 3 лет	< 3 лет	> 3 лет	< 3 лет	> 3 лет	
Грамотрицательные							
Enterobacteriaceae всего, в т.ч.	172	308	291	162	302	239	<0,001
– Escherichia coli	81	194	159	114	149	167	<0,001

Продолжение таблицы 5.2

Микроорганизмы	2013		2014		2015		p
	< 3 лет	> 3 лет	< 3 лет	> 3 лет	< 3 лет	> 3 лет	
– Enterobacter spp.	7	24	21	15	12	8	0,047
– Citrobacter spp.	—*	—*	—*	—*	6	2	—
– Klebsiella pneumoniae	61	50	58	11	82	21	<0,001
– Proteus spp.	23	40	53	22	53	41	0,119
Pseudomonas aeruginosa	14	18	20	15	22	16	0,635
Грамположительные							
Enterococcus spp.	31	88	144	73	95	58	<0,001
– faecalis	24	76	113	51	78	46	<0,001
– faecium	7	12	31	22	17	12	<0,001
Staphylococcus всего, в т. ч.	8	44	4	14	8	27	<0,001
– staphylococcus epidermidis	7	6	4	11	0	1	<0,001
– staphylococcus aureus	1	38	0	3	8	26	<0,001
Прочие**	0	16	0	20	10	24	<0,001
Всего	225	474	459	284	437	364	

Примечания – * знак «—» означает, что данный возбудитель не диагностировался,
 ** – прочие: Morganella spp., Acinetobacter spp. и Streptococcus spp.

Выделение практически всех возбудителей изменялось в зависимости от возраста детей и периода наблюдения. У детей старше 3 лет *Escherichia coli* выделялась чаще (41 – 46%), чем у детей в возрасте от 3 месяцев до 3 лет (35 – 36%) ($p < 0,001$).

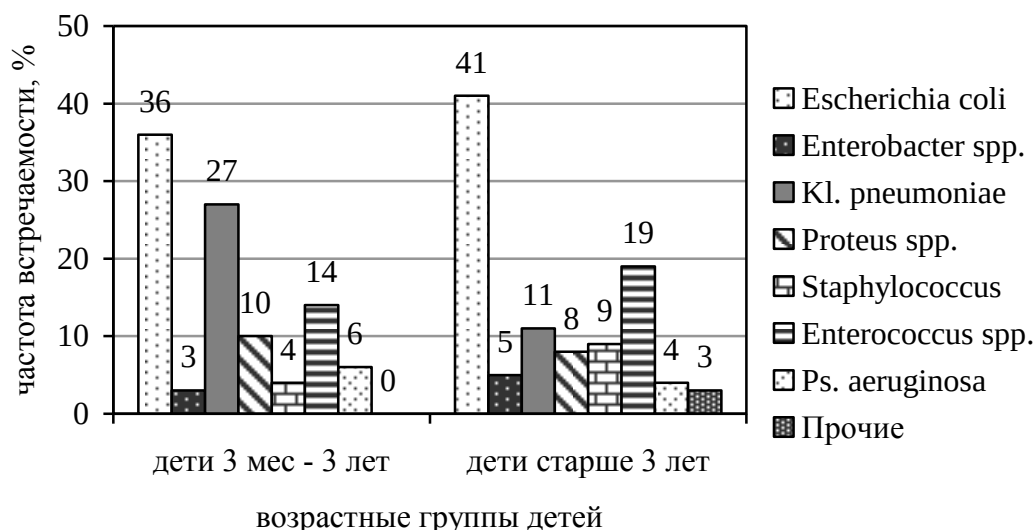


Рисунок 5.1 – Структура микрофлоры мочи у детей разного возраста с инфекцией мочевыводящих путей в 2013 году

Klebsiella pneumoniae в течение всех трех лет наблюдений чаще выделялась из мочи у детей от 3 месяцев до 3 лет (рис. 5.1-5.3), чем у детей старшего возраста (12–27% и 4–11% соответственно, $p < 0,001$). *Proteus spp.* – также несколько чаще обнаруживался у детей раннего возраста (до 3 лет) по сравнению с детьми старше 3 лет – 10–12% и 8–11% соответственно (рисунки 5.1-5.3), достоверных отличий не получено.

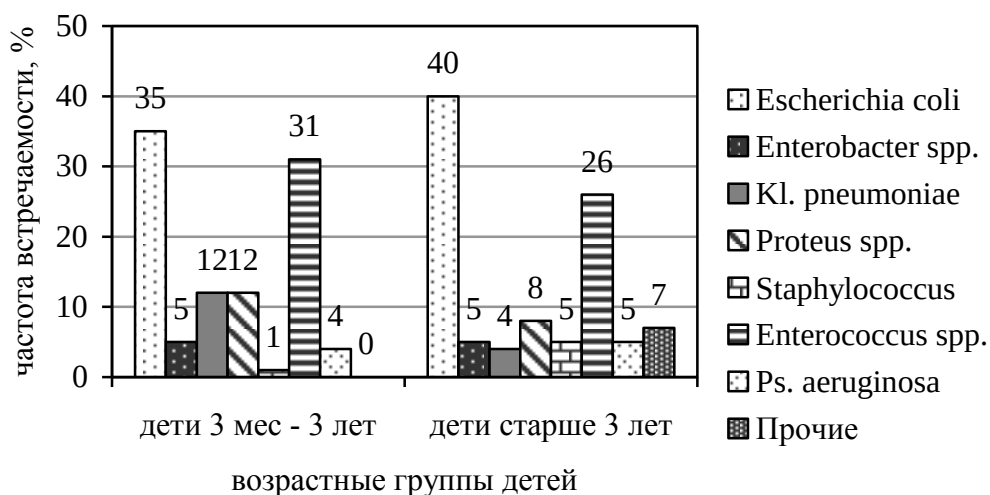


Рисунок 5.2 – Структура микрофлоры мочи у детей разного возраста с инфекцией мочевыводящих путей в 2014 году



Рисунок 5.3 – Структура микрофлоры мочи у детей разного возраста с инфекцией мочевыводящих путей в 2015 году

Неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы (*Pseudomonas aeruginosa*) с одинаковой частотой (4–6%) высеивались у детей всех возрастов во все изучаемые временные периоды ($p=0,635$).

Частота обнаружения *Enterococcus spp.* менялась в зависимости от периода наблюдения: в 2013 году данный возбудитель чаще встречался в моче у детей старше 3 лет (19% по сравнению с 14% у детей от 3 месяцев до 3 лет), а в 2014 и 2015 годах – у детей от 3 месяцев до 3 лет – 22% и 31% по сравнению с 16% и 26% у детей старше 3 лет соответственно ($p<0,001$).

По данным микробиологического мониторинга за 2015 год проведен анализ структуры микрофлоры мочи отдельно у мальчиков и девочек (таблица 5.3).

Полученные результаты свидетельствовали о значимых различиях в составе микрофлоры. У девочек основными возбудителями инфекции мочевых путей (76,4%) являлись представители семейства *Enterobacteriaceae*, в основном *E. coli* ($p<0,001$). У мальчиков *E. coli* составляла чуть более четверти всех выделяемых возбудителей (25,2%), у них чаще, чем у девочек, встречались представители рода *Proteus* (18,1%), *Enterococcus* (25,0%), *Ps. aeruginosa* (6,4%), $p<0,001$, $<0,001$ и 0,033 соответственно (таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Характеристика микрофлоры мочи при инфекции мочевыводящих путей в зависимости от пола ребенка (абс., %)

Микроорганизмы	Мальчики	Девочки	p
Грамотрицательные			
Enterobacteriaceae всего, в т.ч.	253 (59,7)	288 (76,4)	<0,001
– Escherichia coli	107 (25,2)	209 (55,4)	<0,001
– Enterobacter spp.	13 (3,1)	7 (1,9)	0,385
– Citrobacter spp.	3 (0,7)	5 (1,3)	0,601
– Klebsiella pneumoniae	53 (12,6)	50 (13,5)	0,829
– Proteus spp.	77 (18,1)	17 (4,5)	<0,001
Ps. aeruginosa	27 (6,4)	11 (2,9)	0,033
Грамположительные			
Enterococcus spp.	106 (25,0)	47 (12,4)	<0,001
– faecalis	88 (20,8)	36 (9,5)	<0,001
– faecium	18 (4,2)	11 (2,9)	0,415
Staphylococcus всего, в т. ч.	16 (3,7)	19 (5,1)	0,443
– staphylococcus epidermidis	15 (3,5)	19 (5,1)	0,381
– staphylococcus aureus	1 (0,2)	0	–
Прочие*	22 (5,2)	12 (3,2)	0,219
Всего	424 (100)	377 (100)	

Примечания – ** прочие: Morganella spp., Acinetobacter spp. и Streptococcus spp.

Кроме изучения бактериальной флоры, проводилось исследование посевов мочи на грибы. Всего за три года наблюдения было выделено 86 культур грибов рода *Candida* (рисунок 5.4). Больше положительных результатов исследования мочи на грибы было в 2014 году (46 культур), по сравнению с 2013 и 2015 годами (17 и 23 культуры), $p < 0,001$. Преобладающим возбудителем в течение всех периодов наблюдения были грибы *Candida albicans*, которые составляли в разные

годы 76,5 – 80,4% от всех выделяемых из мочи грибов. Кроме того, встречались единичные культуры *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Candida lbtiniaie* и *Candida parapsilosis* (рисунок 5.4).

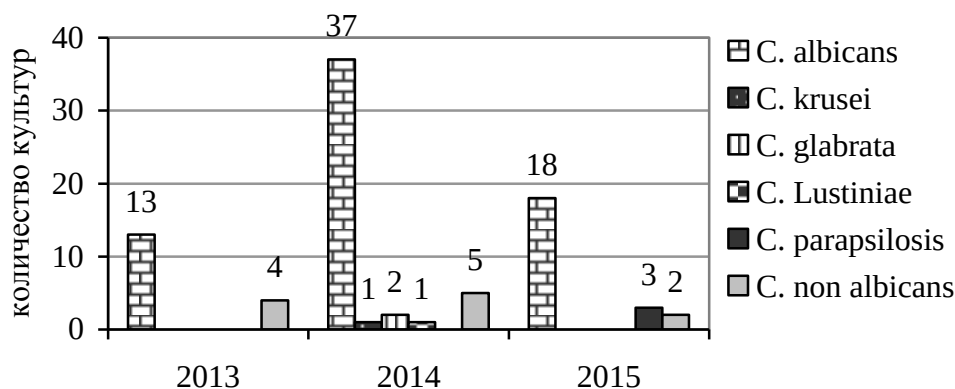


Рисунок 5.4 – Выделение грибов в моче у детей с инфекцией мочевыводящих путей (абс.)

Выделение грибов из мочи у детей с инфекцией мочевыводящих путей разного возраста представлено на рисунке 5.5.

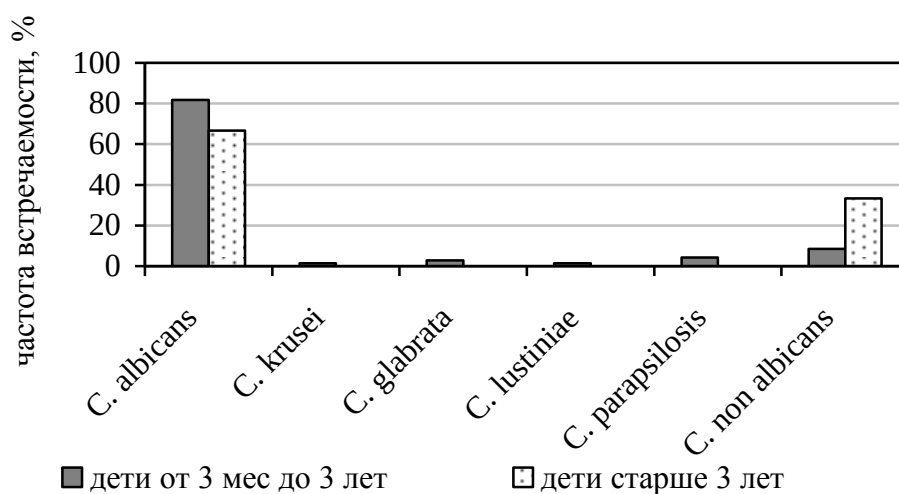


Рисунок 5.5 – Видовая принадлежность грибов у детей с инфекцией мочевыводящих путей разного возраста

Среди всех 86 культур грибов, выделенных из мочи у детей с ИМВП, 71 культура (82,6%) была у детей в возрасте от 3 месяцев до 3 лет. Только у детей этого возраста встречались такие представители грибов рода *Candida*, как *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Candida lbtiniaie* и *Candida parapsilosis*.

Таким образом, преобладающими возбудителями инфекции мочевыводящих путей у детей Воронежской области в 2013-2015 гг. были представители семейства *Enterobacteriaceae* (61,0–68,7%), преимущественно - *Escherichia coli* (36,8–39,5%) и *Enterococcus spp.* (17,0–29,2%). На протяжении трех исследуемых лет выявлены отличия состава микрофлоры мочи, так в 2014 году меньше высевалась *Klebsiella pneumoniae*, больше *Enterococcus spp.*, чем в 2013 и 2015 годах. Получены значимые различия в составе микрофлоры у детей разного возраста: у детей старше 3 лет чаще выделялась *Escherichia coli* (40,1–45,9%), у детей от 3 месяцев до 3 лет - *Klebsiella pneumoniae* (12,6–27,1%), *Proteus spp.* (10,2–12,1%), грибы. Выявлены отличия в составе микрофлоры мочи в зависимости от пола ребенка: у девочек чаще высевались представители семейства *Enterobacteriaceae* (76,4%) и *E. coli* (55,4%), у мальчиков *Proteus spp.* (18,1%), *Enterococcus spp.* (25,0%), *Ps. aeruginosa* (6,4%).

5.2. Динамика изменений микрофлоры мочи у детей с инфекцией мочевыводящих путей за период с 2000 по 2015 год

Проведен сравнительный анализ данных мониторинга микрофлоры мочи у детей с инфекцией мочевыводящих путей, госпитализированных в Воронежскую областную детскую клиническую больницу №1 в 2000 и 2015 годах.

Структура и отличия в видовом составе выделяемых микроорганизмов в 2000 и 2015 годах представлены в таблице 5.4.

Основными возбудителями инфекций мочевыводящих путей на протяжении 15 лет оставались представители семейства *Enterobacteriaceae*, главным образом *E. coli*.

Таблица 5.4 – Состав микрофлоры мочи у детей с инфекцией мочевыводящих путей в 2000 и 2015 годах (абс., %)

Микроорганизмы	2000 г.	2015 г.	p
Грамотрицательные			
Enterobacteriaceae всего, в т.ч.	504 (79,7)	541 (67,6)	<0,001
– <i>Escherichia coli</i>	332 (52,5)	316 (39,5)	<0,001
– <i>Enterobacter</i> spp.	37 (5,9)	20 (2,5)	0,002
– <i>Citrobacter</i> spp.	33 (5,2)	8 (1,0)	<0,001
– <i>Klebsiella pneumoniae</i>	14 (2,2)	103(12,9)	<0,001
– <i>Proteus</i> spp.	88 (13,9)	94 (11,7)	0,248
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25 (4,0)	38 (4,7)	0,553
Грамположительные			
<i>Staphylococcus</i> всего, в т.ч.	35 (5,5)	35 (4,4)	0,371
- <i>S. epidermidis</i>	35 (5,5)	34 (4,3)	0,312
- <i>S. aureus</i>	0	1 (0,1)	–
<i>Enterococcus</i> spp.	31 (4,9)	153 (19,1)	<0,001
Прочие	37 (5,9)	34 (4,2)	0,203
Всего	632 (100)	801 (100)	

Частота выделения *E. coli* составляла 52,5% в 2000 г. и 39,5% в 2015 г. ($p<0,001$). Уменьшение выделения этого возбудителя в 2015 году сопровождалось увеличением выделения *Klebsiella pneumoniae* с 2,2 до 12,9% ($p<0,001$) и *Enterococcus* spp. с 4,9% в 2000 г. до 19,1% в 2015 году ($p<0,001$). Частота выделения *Proteus* spp. и *Ps. aeruginosa* не отличалась в 2000 и 2015 гг. ($p=0,248$ и 0,553 соответственно).

Проанализированы особенности видового состава микроорганизмов, выделяемых из мочи при инфекции мочевыводящих путей у детей разных возрастных групп в 2000 и 2015 годах (таблицы 5.5, 5.6).

Таблица 5.5 – Состав микроорганизмов, выделяемых из мочи у детей в возрасте от 3 месяцев до 3 лет в 2000 и 2015 годах, абс. (%)

Микроорганизмы	2000 г.	2015 г.	p
Грамотрицательные			
Enterobacteriaceae всего, в т.ч.	156 (89,1)	302 (69,1)	<0,001
–Escherichia coli	74 (42,3)	149 (34,1)	0,070
–Enterobacter spp.	16 (9,1)	12 (2,7)	0,001
–Citrobacter spp.	11 (6,3)	6 (1,4)	0,002
–Klebsiella spp.	5 (2,9)	82(18,8)	<0,001
–Proteus spp.	50 (28,5)	53(12,1)	<0,001
Ps. aeruginosa	5 (2,9)	22 (5,0)	0,333
Грамположительные			
Staphylococcus всего, в т.ч.	3 (1,7)	8 (2,0)	0,811
- S. epidermidis	3 (1,7)	0	–
- S. aureus	0	8 (2,0)	–
Enterococcus spp.	3 (1,7)	95 (21,7)	<0,001
Прочие	8 (4,6)	10 (2,2)	0,213
Всего	175 (100)	437 (100)	

У детей младшего возраста (от 3 месяцев до 3 лет) в 2000 и в 2015 годах среди возбудителей инфекций мочевыводящих путей сохранялось преобладание представителей семейства *Enterobacteriaceae*, но в 2015 году оно уменьшилось на 20% ($p<0,001$) по сравнению с 2000 годом. Выделение *Escherichia coli* и *Proteus spp.* за 15 лет уменьшилось с 42,3 до 34,1% и с 28,5 до 12,1% ($p=0,070$ и $p<0,001$ соответственно), а *Klebsiella pneumoniae* и *Enterococcus spp.* увеличилось с 2,9 до 18,8% и 1,7 до 21,7% соответственно ($p<0,001$).

Таблица 5.6 – Состав микроорганизмов, выделяемых из мочи у детей в возрасте старше 3 лет в 2000 и 2015 годах, абс. (%)

Микроорганизмы	2000 г.	2015 г.	p
Грамотрицательные			
Enterobacteriaceae всего, в т.ч.	348 (76,2)	239 (65,7)	0,001
–Escherichia coli	258 (56,2)	167 (45,9)	0,003
–Enterobacter spp.	21 (4,6)	8 (2,2)	0,097
–Citrobacter spp.	22 (4,8)	2 (0,5)	<0,001
–Klebsiella spp.	9 (2,0)	21 (5,8)	0,007
–Proteus spp.	38 (8,3)	41 (11,3)	0,192
Ps. aeruginosa	20 (4,4)	16 (4,4)	0,874
Грамположительные			
Staphylococcus всего, в т.ч.	32 (7,0)	27 (7,4)	0,926
- S. epidermidis	32 (7,0)	1 (0,3)	<0,001
- S. aureus	0	26 (7,1)	–
Enterococcus spp.	28 (6,1)	58 (15,9)	<0,001
Прочие	29 (6,3)	24 (6,6)	0,986
Всего	457 (100)	364 (100)	

У детей старше 3 лет за прошедшие 15 лет (с 2000 по 2015 годы) также происходили изменения в видовом составе микрофлоры мочи. Основными возбудителями инфекции мочевыводящих путей у детей старше 3 лет, как и у детей младшего возраста, оставались представители семейства *Enterobacteriaceae*, но выделение их уменьшилось с 76,2 до 65,7% ($p=0,001$). Как и у детей младшего возраста, у пациентов старше 3 лет выделение *Escherichia coli* из мочи уменьшилось с 56,2 до 45,9% ($p=0,003$), увеличилась высеваемость *Klebsiella pneumoniae* с 2,0 до 5,8% ($p=0,007$), *Enterococcus spp.* – с 6,1 до 15,9% ($p<0,001$).

Выполнен сравнительный анализ структуры микроорганизмов, выделяемых из мочи у мальчиков и девочек в 2015 году, по сравнению с 2000 годом (таблица 5.7). Полученные результаты свидетельствуют о значимых различиях в составе выделяемой микрофлоры мочи у детей в зависимости от пола.

Таблица 5.7 – Сравнительная характеристика микроорганизмов, выделяемых из мочи у детей разного пола в 2000 и 2015 годах, абс. (%)

Микроорганизмы	Мальчики		p	Девочки		p
	2000	2015		2000	2015	
Грамотрицательные						
Enterobacteriaceae всего, в т.ч.	257 (76,4)	253 (59,7)	<0,001	457 (80,9)	288 (76,4)	0,114
– Escherichia coli	93 (27,7)	107 (25,2)	0,499	300 (53,1)	209 (55,4)	0,523
– Enterobacter spp.	29 (8,6)	13 (3,1)	0,002	34 (6,0)	7 (1,9)	0,004
– Citrobacter spp.	22 (6,5)	3 (0,7)	<0,001	25 (4,5)	5 (1,3)	0,014
– Klebsiella spp.	7 (2,1)	53 (12,6)	<0,001	11 (1,9)	50 (13,5)	<0,001
– Proteus spp.	106 (31,5)	77 (18,1)	<0,001	87 (15,4)	17 (4,5)	<0,001
Ps. aeruginosa	28 (8,3)	27 (6,4)	0,369	27 (4,8)	11 (2,9)	0,274
Грамположительные						
Staphilococcus всего, в т.ч.	17 (5,1)	16 (3,7)	0,494	30 (5,3)	19 (5,1)	0,974
- S. epidermidis	17 (5,1)	15 (3,5)	0,392	30 (5,3)	19 (5,1)	0,974
- S. aureus	0	1 (0,2)	–	0	0	
Enterococcus spp.	17 (5,1)	106 (25,0)	<0,001	22 (3,9)	47 (12,4)	<0,001
Прочие	17 (5,1)	22 (5,2)	0,896	29 (5,1)	12 (3,2)	0,203
Всего	336	424		565	377	

У мальчиков наблюдалось достоверное уменьшение выделения представителей семейства *Enterobacteriaceae* с 76,4 до 59,7% ($p < 0,001$) за счет

уменьшения высеваемости *Enterobacter spp.* с 8,6 до 3,1% ($p=0,002$), *Citrobacter spp.* с 6,5 до 0,7% ($p<0,001$) и *Proteus spp.* с 31,5 до 18,1% ($p<0,001$). Выделение из мочи *Klebsiella spp.* увеличилось с 2,1 в 2000 году до 12,6% в 2015 году ($p<0,001$), а высеваемость *E. coli* осталась на прежнем уровне ($p=0,499$). Среди других возбудителей увеличилась частота встречаемости *Enterococcus spp.* с 5,1 до 25,0% ($p<0,001$).

У девочек выделение из мочи представителей семейства *Enterobacteriaceae* и *E. coli* значимо не изменилось за 15 лет ($p=0,114$ и $0,523$ соответственно). Также как у мальчиков, у девочек в 2015 году реже встречались в моче *Enterobacter spp.* (1,9% по сравнению с 6,0% в 2000 г.), *Citrobacter spp.* (1,3% по сравнению с 4,5%), *Proteus spp.* (4,5% и 15,4% соответственно), $p=0,004$, $0,014$ и $p<0,001$. В 2015 году по сравнению с 2000 годом у девочек чаще выделялись в моче *Klebsiella spp.* (13,5% и 1,9%, $p<0,001$) и *Enterococcus spp.* (12,4% и 3,9%, $p<0,001$)

Таким образом, основными возбудителями инфекций мочевыводящих путей у детей Воронежской области на протяжении 15 лет оставались представители семейства *Enterobacteriaceae*, главным образом *E. coli*, но частота выделения *E. coli* уменьшилась с 52,5% в 2000 г. до 39,5% в 2015 г. ($p<0,001$). Увеличилось выделение *Klebsiella pneumoniae* с 2,2 до 12,9% ($p<0,001$) и *Enterococcus spp.* с 4,9% в 2000 г. до 19,1% в 2015 году ($p<0,001$). Данные изменения наблюдались как в общей группе детей с ИМВП, так и в подгруппах детей младшего и старшего возраста, у мальчиков. У девочек выделение из мочи представителей семейства *Enterobacteriaceae* и *E. coli* значимо не изменилось за 15 лет (80,9% и 76,4% для *Enterobacteriaceae* и 53,1% и 55,4% для *E. coli* соответственно).

5.3. Сравнительная характеристика антибиотикорезистентности возбудителей инфекции мочевыводящих путей у детей в 2003 и 2015 годах

Важным для определения тактики ведения пациента с ИМВП и выбора антибактериальной терапии является не только изучение состава микрофлоры мочи, но и определение резистентности выделяемых микроорганизмов к антибактериальным препаратам с оценкой тенденции развития антибиотикорезистентности.

Устойчивость основных возбудителей инфекции мочевыводящих путей к антибактериальным препаратам в 2015 году представлена в таблице 5.8.

Таблица 5.8 – Устойчивость к антибактериальным препаратам основных возбудителей ИМВП у детей в 2015 гг. (абс., %)

Препараты	<i>E. coli</i> n=316	<i>Klebsiella pneumoniae</i> n=87	<i>Proteus mirabilis</i> n=69	<i>Ps. aeruginosa</i> n=35	<i>Enterococcus faecalis</i> n=124
Ампициллин	136 (43)	87 (100)	22 (32)	–	6 (5)
Амоксициллин / клавуланат	16 (5)	13 (15)	10 (14)	–	–
Цефотаксим	49 (16)	38 (44)	0	–	–
Цефтриаксон	60 (19)	11 (13)	0	–	–
Цефтазидим	–	–	–	0	–
Цефепим	–	–	–	0	–
Гентамицин	41 (13)	25 (29)	3 (4)	5 (14)	53 (43)
Амикацин	5 (2)	18 (21)	0	2 (6)	–
Ванкомицин	–	–	–	–	0
Фуразидин	53 (17)	78 (90)	69 (100)	35 (100)	–

Примечание – знак «–» означает, что исследование устойчивости микроорганизма к данному противомикробному препарату не проводилось

Выделенные культуры основного возбудителя инфекции мочевыводящих путей у детей (*E. coli*) характеризовались благоприятным профилем резистентности. Частота встречаемости штаммов данного возбудителя, устойчивых к основным используемым антибактериальным препаратам, не превышала 20%. Так, к амоксициллину/клавуланату было резистентно только 5% выделенных возбудителей, к цефалоспорином III поколения – 16-19%, к амикацину 2%.

Штаммы *Klebsiella pneumoniae* имели высокую резистентность к цефотаксиму (44%), амикацину и гентамицину (21 и 29% соответственно).

В отношении *Proteus mirabilis* не было выявлено штаммов, устойчивых к цефотаксиму, цефтриаксону и амикацину, также отмечен низкий уровень резистентности к амоксициллину/клавуланату (14%) и гентамицину (4%).

Все штаммы *Ps. aeruginosa* были чувствительны к цефтазидиму и цефепиму, только 14% и 6% выделенных возбудителей были устойчивы к аминогликозидам (гентамицину и амикацину соответственно).

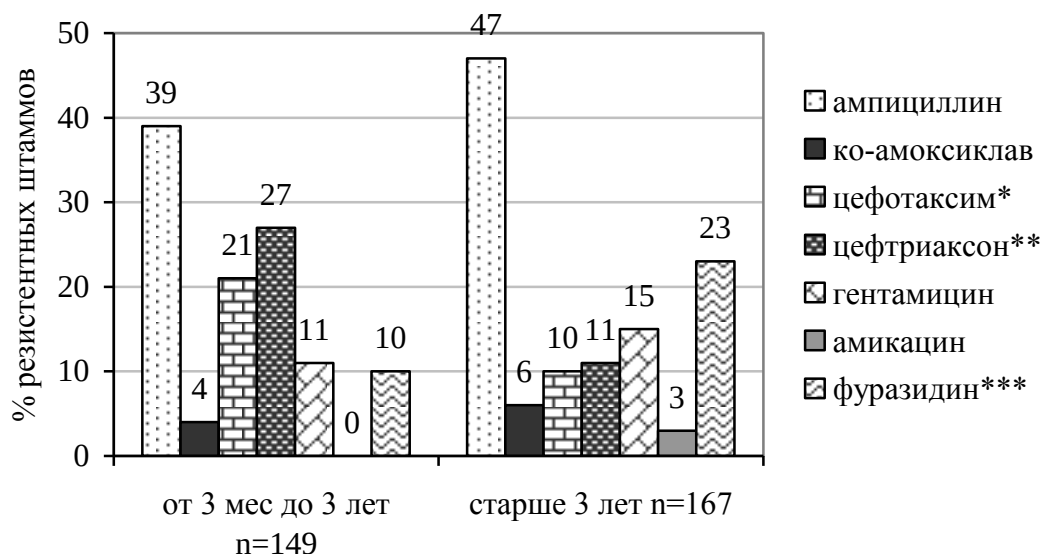
Среди штаммов *Enterococcus faecalis* было выявлено только 5% устойчивых к ампициллину, при этом не отмечено возбудителей, резистентных к ванкомицину.

В отношении препарата «фуразидин» выявлена низкая резистентность только у *E. coli* (17%), остальные возбудители инфекций мочевыводящих путей у детей были к нему устойчивы (90-100%).

Уровень резистентности микрофлоры позволяет судить о возможной эффективности стартовой антибактериальной терапии, так как препарат может быть использован для эмпирической антибактериальной терапии только при уровне резистентности к нему основной микрофлоры менее 15-20% [94]. Данные локального микробиологического мониторинга необходимы для составления протокола стартовой антибактериальной терапии.

Сведения о резистентности микрофлоры могут различаться у детей разного возраста. Для выявления указанных особенностей проведен сравнительный

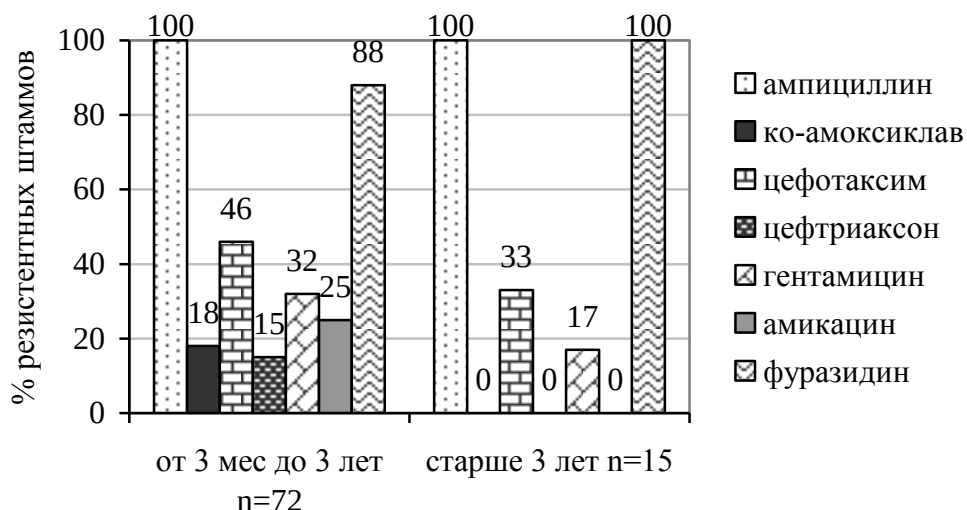
анализ резистентности возбудителей ИМВП к антибактериальным препаратам у детей от 3 месяцев до 3 лет и детей старше 3 лет (рисунки 5.6 – 5.10).



Примечание – *, **, *** - полученные отличия частоты встречаемости резистентных штаммов у детей двух групп статистически достоверны ($p=0,027$, $0,004$ и $0,008$ соответственно)

Рисунок 5.6 – Уровень резистентности *E. coli* к антибактериальным препаратам у детей разного возраста в 2015 году

У детей старше 3 лет резистентность *E. coli* к ампициллину (47%), была выше, а к цефалоспорином (10-11%) ниже, чем у детей от 3 месяцев до 3 лет (39% и 21-27% соответственно), полученные отличия в отношении цефалоспоринов статистически достоверны (рисунок 5.6). Амоксициллин/клавуланат и амикацин характеризовались низким уровнем устойчивости к ним возбудителя у детей младшего и старшего возраста - 4% и 6% для амоксициллина/клавуланата и 0 и 3% для амикацина соответственно. Гентамицин и фуразидин имели более низкую устойчивость (11% и 10%) у детей раннего возраста, по сравнению с детьми старше 3 лет (15% и 23%). В отношении фуразидина полученные данные статистически достоверны ($p=0,008$).

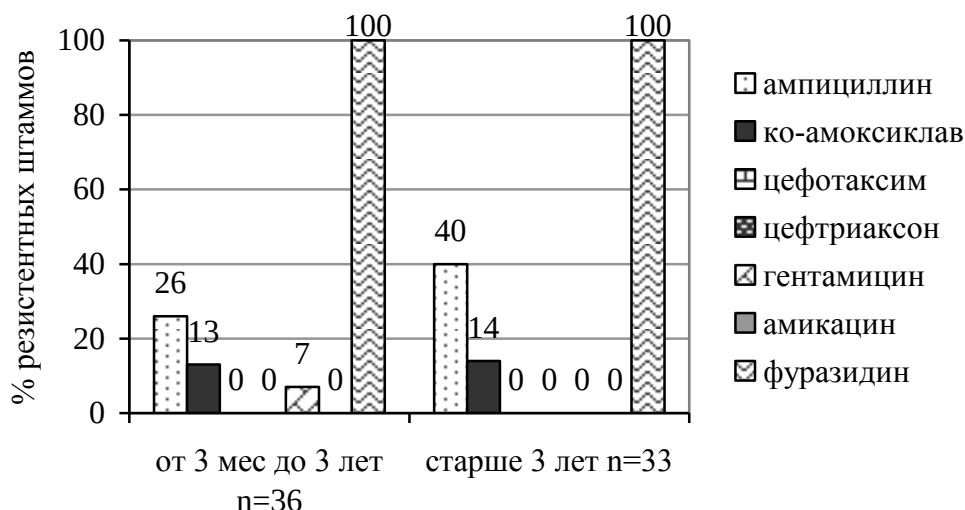


Примечание: достоверных различий по уровню резистентности микрофлоры у детей младше 3 лет и старше 3 лет не получено (критерий χ^2)

Рисунок 5.7 – Уровень резистентности *Klebsiella pneumoniae* к антибактериальным препаратам у детей разного возраста в 2015 году

Штаммы *Klebsiella pneumoniae*, выделяемые из мочи у детей старше 3 лет, в отличие от детей младшего возраста не имели устойчивости к амоксициллину/клавуланату, цефтриаксону, амикацину, но из-за малой численности групп достоверных различий не получено (рисунок 5.7). Устойчивость данного возбудителя к цефотаксиму и гентамицину также была ниже у детей старше 3 лет (33% и 17%) по сравнению с детьми от 3 месяцев до 3 лет (46% и 32%).

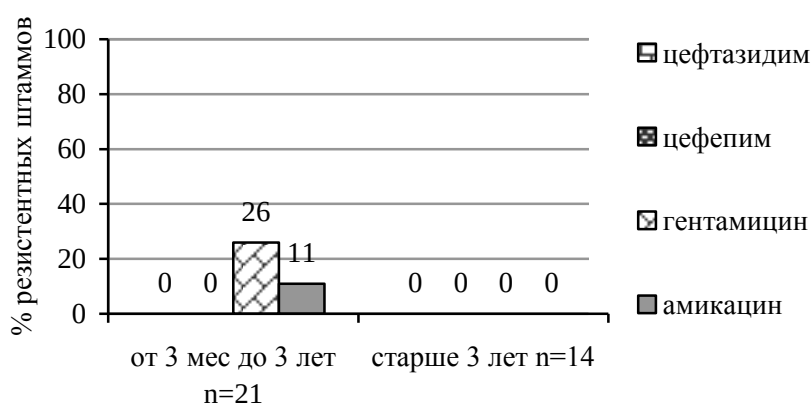
Штаммы *Proteus mirabilis*, в отличие от других представителей семейства *Enterobacteriaceae*, обладали меньшей устойчивостью к ампициллину у детей от 3 месяцев до 3 лет (26%) по сравнению с пациентами старше 3 лет (40%) (рис. 5.9). Резистентность к амоксициллину/клавуланату не отличалась у детей младшего и старшего возраста (13% и 14%). Среди всех штаммов *Proteus mirabilis*, выделенных у детей двух возрастных групп, не выявлено возбудителей, устойчивых к цефалоспорином III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) и амикацину. К фуразидину были резистентны все выделенные штаммы (100%).



Примечание – достоверных различий по уровню резистентности микрофлоры у детей младше 3 лет и старше 3 лет не получено

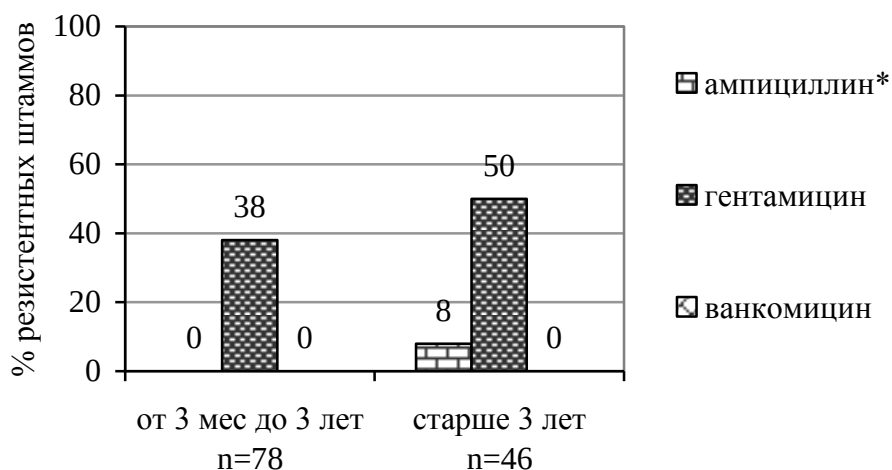
Рисунок 5.8 – Уровень резистентности *Proteus mirabilis* к антибактериальным препаратам у детей разного возраста в 2015 году

Штаммы *Ps. aeruginosa* имели благоприятный профиль резистентности у детей двух возрастных групп – отсутствовали возбудители, резистентные к антисинегнойным цефалоспорином (цефтазидим, цефепим). Устойчивость к амикацину встречалась только у детей младше 3 лет и не превышала 20% (рисунок 5.9).



Примечание: достоверных различий по уровню резистентности микрофлоры у детей младше 3 лет и старше 3 лет не получено

Рисунок 5.9 – Уровень резистентности *Ps. aeruginosa* к антибактериальным препаратам у детей разного возраста в 2015 году



Примечание – * полученные отличия частоты встречаемости резистентных штаммов у детей двух групп статистически достоверны ($p = 0,008$, критерий χ^2)

Рисунок 5.10 – Уровень резистентности *Enterococcus faecalis* к антибактериальным препаратам у детей разного возраста в 2015 году

Среди культур *Enterococcus faecalis*, выделенных у детей старшего возраста, отмечены штаммы, резистентные к ампициллину (8%) и гентамицину (50%), младшего возраста – только к гентамицину (38%), отличия устойчивости выделенных культур к ампициллину статистически достоверны ($p=0,008$). Штаммы, устойчивые к ванкомицину, у детей двух возрастных групп не обнаружены.

Проведен сравнительный анализ резистентности микрофлоры мочи у детей в возрасте от 3 месяцев до 3 лет в 2003 и 2015 годах (таблица 5.9).

Таблица 5.9 – Резистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам у детей 3 месяцев – 3 лет в 2003 и 2015 гг., абс. (%)

Микроорганизмы	2003 г.	2015 г.	p
<i>Escherichia coli</i>	n = 84	n = 149	
– ампициллин	34 (40,9)	58 (38,9)	0,926
– цефотаксим	5 (6,0)	32 (21,4)	0,003

Продолжение таблицы 5.9

Микроорганизмы	2003 г.	2015 г.	p
Enterococcus faecalis	n = 43	n = 78	
– гентамицин	10 (11,9)	16 (10,7)	0,956
– амикацин	8 (10,0)	0	
Klebsiella pneumoniae	n = 14	n = 72	
– цефотаксим	2 (14,3)	33 (46,1)	0,057
– гентамицин	4 (28,6)	23 (32,1)	0,947
– амикацин	0	18 (25)	
Proteus mirabilis	n = 10	n = 36	
– цефотаксим	0	0	
– гентамицин	1 (10,0)	3 (8,3)	0,639
– амикацин	0	0	
Ps. aeruginosa	n = 8	n = 21	
– цефтазидим	1 (12,5)	0	
– цефепим	0	0	
– гентамицин	3 (37,5)	5 (23,8)	0,785
– амикацин	1 (12,5)	2 (9,5)	0,655
– ампициллин	28 (65,1)	6 (7,7)	<0,001
– гентамицин	28 (65,1)	30 (38,5)	0,009
– ванкомицин	0	0	

За исследуемый период изменилась резистентность основного возбудителя ИМВП – увеличилось число штаммов *Escherichia coli*, резистентных к цефотаксиму (с 6% до 21,4%). Устойчивость к ампициллину сохранилась у 38,9% выделенных возбудителей в 2015 г. при аналогичных показателях в 2003 г. – 40,9%.

Среди штаммов *Klebsiella pneumoniae* отмечалась тенденция увеличения резистентности к цефотаксиму (с 14,3% до 46,7%). Учитывая небольшое число

выделенных в 2003 году штаммов достоверных отличий показателей резистентности не получено.

Культуры *Proteus mirabilis* сохранили чувствительность к цефотаксиму, амикацину.

Для штаммов *Ps. aeruginosa* в 2015 году, как и в 2003, отмечена чувствительность к основным антисинегнойным препаратам (цефтазидим, цефепим, амикацин).

В отношении *Enterococcus faecalis* в 2015 году получено уменьшение числа резистентных штаммов к ампициллину (с 65,1% до 7,7%) и гентамицину (с 65,1% до 38,5%).

Сравнительный анализ устойчивости основных возбудителей ИМВП к антибактериальным препаратам у детей старше 3 лет в 2003 и 2015 годах представлен в таблице 5.10.

Сравнительный анализ антибиотикорезистентности возбудителей ИМВП у детей старше 3 лет в 2003 и 2015 годах выявил ряд отличий. В отношении *Escherichia coli* отмечена тенденция уменьшения резистентности к ампициллину с 63,3% до 46,7% ($p=0,013$) и увеличение устойчивости к цефотаксиму с 3,1% до 10,2%, цефтриаксону с 4,1% до 11,4%, гентамицину с 5,1% до 15% ($p=0,025$), амикацину с 0 до 3%.

Таблица 5.10 – Резистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам у детей старше 3 лет в 2003 и 2015 гг., абс. (%)

Микроорганизмы	2003	2015	p
<i>Escherichia coli</i>	n = 98	n = 167	
– ампициллин	62 (63,3)	78 (46,7)	0,013
– цефотаксим	3 (3,1)	17 (10,2)	0,061
– цефтриаксон	4 (4,1)	19 (11,4)	0,070
– гентамицин	5 (5,1)	25 (15,0)	0,025
– амикацин	0	5 (3,0)	

Продолжение таблицы 5.10

Микроорганизмы	2003	2015	p
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	n = 6	n = 15	
– цефотаксим	0	5 (33,3)	
– цефтриаксон	0	0	
– гентамицин	0	2 (13,3)	
<i>Proteus mirabilis</i>	n = 18	n = 33	
– ампициллин	14 (77,8)	13 (39,4)	0,020
– цефотаксим	4 (22,2)	0	
– гентамицин	3 (16,7)	0	
<i>Ps. aeruginosa</i>	n = 7	n = 14	
– цефтазидим	0	0	
– амикацин	0	0	
<i>Enterococcus faecalis</i>	n = 30	n = 46	
– ампициллин	4 (13,3)	0	
– гентамицин	14 (46,7)	23 (50,0)	0,961
– ванкомицин	0	0	

Среди небольшого числа выделенных изолятов *Klebsiella pneumoniae* в 2003 году не было устойчивых к антибиотикам, однако в 2015 году получены культуры, устойчивые к цефотаксиму (33,3%), гентамицину (13,3%).

В отношении *Proteus mirabilis* наблюдались противоположные изменения: в 2015 году было меньше штаммов, устойчивых к ампициллину (39,4%) в отличие от 2003 г. (77,8%), $p=0,020$. В 2015 г. не было резистентных культур к цефотаксиму, гентамицину.

Штаммы *Ps. aeruginosa* в 2015 году, как и в 2003 году, были чувствительны к основным антисинегнойным препаратам (цефтазидим, амикацин).

Среди культур *Enterococcus faecalis* в 2015 году, как и в 2003 году, не было устойчивых к ванкомицину, а резистентность к гентамицину значимо не отличалась – 46,7% в 2003 г. и 50% в 2015 г.

Таким образом, среди культур *E. coli* в 2015 году, по сравнению с 2003 годом, отмечалось увеличение резистентности к цефотаксиму и цефтриаксону (до 16-19%), в основном за счет культур, выделенных от детей раннего возраста (21-27%). Устойчивость штаммов к амоксициллину/клавуланату и амикацину не превышала 6%. Благоприятный профиль резистентности к цефалоспорином и аминогликозидам сохранялся в 2015 году, как и в 2003 году, у *Proteus mirabilis* и *Ps. aeruginosa*, к ампициллину и ванкомицину – у *Enterococcus faecalis*. Среди штаммов *Klebsiella pneumoniae* в 2015 году увеличилась резистентность к цефотаксиму, амикацину и гентамицину, наиболее выраженная у детей младшего возраста (46%, 25% и 32% соответственно). К фуразидину выявлена низкая резистентность только у *E. coli* (17%), остальные возбудители инфекций мочевыводящих путей у детей были к нему устойчивы (90-100%).

5.4. Особенности микрофлоры мочи у детей в различные периоды заболевания и на фоне врожденных аномалий развития почек и мочевых путей

Проведен анализ состава микрофлоры мочи и ее антибиотикорезистентности у детей с рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей при первичном и повторных поступлениях.

Из 212 пациентов с рецидивирующей ИМВП, обследованных в БУЗ ВО ВОДКБ №1 в 2011-2015 гг., детей с впервые выявленным эпизодом ИМВП было 48 человек (22,6%), поступающих повторно – 164 ребенка (77,4%).

Исследования структуры и антибиотикорезистентности микрофлоры мочи у детей с ИМВП проводились в условиях бактериологической лаборатории БУЗ ВО «ВОДКБ №1» (заведующая лабораторией Ахматова С.Н.). Штаммы микроорганизмов, выделенные из мочи 34 детей с ИМВП, вошли в проспективное эпидемиологическое исследование динамики антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных ИМВП «ДАРМИС», проводимое в 2010-2011 гг. в 26 центрах в 18 городах России [94]. Среди детей 12 пациентов (35,3%) были с первым эпизодом ИМВП, 22 ребенка (64,7%) – с повторными эпизодами. Основным возбудителем, выделенным из мочи у детей, была *E. coli* (70,6%).

Установлено, что антибиотикорезистентность *E. coli* у детей с повторными эпизодами ИМВП к ампициллину составила 25%, амоксициллину/клавуланату – 18,8%, ампициллину/сульбактаму – 25%, гентамицину – 18,8%, ко-тримоксазолу – 31,3% и была выше ($p < 0,05$), чем у детей с первым эпизодом заболевания.

Выполнен анализ структуры и антибиотикорезистентности возбудителей инфекции мочевыводящих путей у детей с различными врожденными аномалиями развития почек и мочевых путей.

Среди всех пациентов с рецидивирующей ИМВП 137 детей (64,6%) имели врожденные аномалии развития почек, обструкцию мочевыводящих путей или пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Сравнительная характеристика подгрупп

детей с различными врожденными аномалиями развития почек и мочевых путей представлена в таблице 5.11.

Таблица 5.11 – Характеристика подгрупп детей, имеющих ИМВП с различными врожденными аномалиями развития почек и мочевых путей

Показатели	Обструктивные уropатии (n = 50)	ПМР (n = 49)	Врожденные аномалии почек (n = 38)	p
Возраст, лет Средний возраст (медиана, интерквартильный интервал), лет	1,5 – 17,8 9,6 (7,2; 13,8)	1,2 – 16,6 9,1 (4,8; 11,9)	3,5 – 17,4 11,4 (8,3; 15,6)	0,023
Пол, абс. (%): мальчики девочки	21 (42,0) 29 (58,0)	12 (24,5) 37 (75,5)	10 (26,3) 28 (73,7)	0,125
Место проживания, n (%): город село	26 (52,0) 24 (48,0)	26 (53,1) 23 (46,9)	19 (50,0) 19 (50,0)	0,960
Наличие ХБП, абс. (%)	29 (58,0)	37 (75,5)	6 (15,8)	<0,001
Оперативное лечение, абс. (%)	14 (28,0)	27 (55,1)	0	<0,001

Группы детей отличались по возрасту, медиана возраста у пациентов с обструктивными уropатиями и ПМР была ниже, чем у детей с другими врожденными аномалиями почек и мочевых путей. В последнюю группу вошли дети с врожденными аномалиями развития почек (гипоплазия, аплазия, удвоение почки, подковообразная почка) и нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря. Во всех группах преобладали девочки, но среди пациентов с обструктивными уropатиями мальчиков было больше, чем в других группах пациентов. Число детей, проживающих в городе и селе, значимо не отличалось. Среди пациентов с другими врожденными аномалиями почек и мочевых путей отмечалось значимо

меньше детей с наличием ХБП ($p < 0,001$) и не было пациентов, перенесших операции на почке и мочевых путях (таблица 5.11).

Структура возбудителей ИМВП у детей с наличием обструктивных уропатий, ПМР и других врожденных аномалий развития почек и мочевых путей представлена на рисунке 5.11.

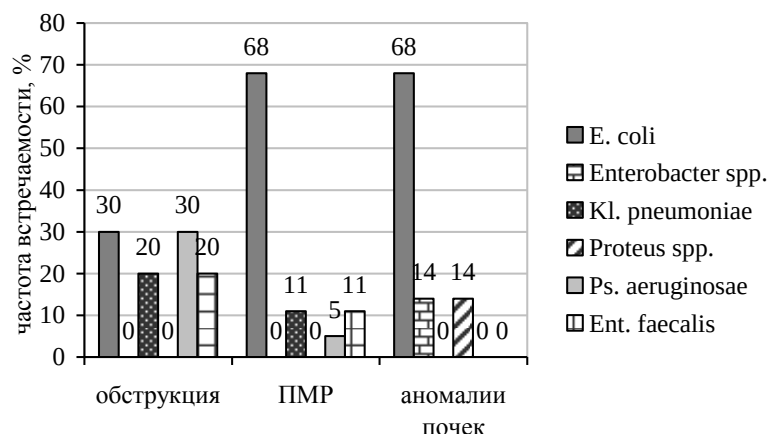


Рисунок 5.11 – Структура возбудителей ИМВП у детей с различными врожденными аномалиями развития почек и мочевых путей

В структуре микроорганизмов, выделяющихся у детей с наличием ПМР и другими врожденными аномалиями развития почек и мочевых путей, преобладающим возбудителем являлась *E. coli* (68%). У детей с наличием обструктивных уропатий частота встречаемости *E. coli* была ниже (30%). У них чаще встречались *Ps. aeruginosae*, *Kl. pneumoniae* и *Enterococcus faecalis*, по сравнению с пациентами других групп.

Резистентность к антибиотикам микроорганизмов, выделенных из мочи детей с ИМВП в рамках исследования «ДАРМИС» (2010-2011 гг.), также оценивалась с учетом наличия или отсутствия у пациентов врожденных аномалий развития почек и мочевыводящих путей. Среди 34 детей, включенных в исследование, у 19 пациентов (55,9%) имелись врожденные аномалии развития почек и мочевых путей, в том числе ПМР. У пациентов с нормальным током мочи и отсутствием врожденных аномалий почек и мочевых путей не были выявлены штаммы *E. coli*, резистентные к тестируемым антибиотикам. Устойчивость *E. coli*,

выделенной у пациентов с нарушением тока мочи за счет наличия врожденных аномалий развития почек и мочевых путей, составила к ампициллину – 33,3%, амоксициллину/ клавуланату – 26,7%, ампициллину/ сульбактаму – 33,3%, гентамицину – 20%, котримоксазолу – 33,3% ($p < 0,05$).

Таким образом, достоверных отличий состава выделяемой микрофлоры мочи у детей при первичных и повторных поступлениях не получено. Уровень антибиотикорезистентности *E. coli* у детей с повторными эпизодами был выше, чем у детей с первым эпизодом заболевания.

У детей с наличием обструктивных уropатий частота встречаемости *E. coli* была ниже, чем у детей с ПМР и другими врожденными аномалиями развития почек и мочевых путей (30%). Устойчивость к антибиотикам *E. coli*, выделенной у пациентов с нарушением тока мочи за счет наличия врожденных аномалий развития почек и мочевых путей, была выше, чем у детей с отсутствием препятствий току мочи.

5.5. Обоснование выбора антибактериальной терапии у детей с инфекцией мочевыводящих путей

На основании данных микробиологического мониторинга за микрофлорой мочи и ее антибиотикорезистентностью разработан лекарственный формуляр антибактериальной терапии инфекции мочевыводящих путей у детей с учетом возраста, периода заболевания и наличия или отсутствия врожденных аномалий развития почек и мочевых путей (таблица 5.12).

Правильный выбор стартового препарата при назначении антибактериальной терапии очень важен. Применение неэффективной терапии приводит к значительному удорожанию лечения и, в ряде случаев, к развитию серьезных осложнений [83]. В то же время, назначение «мощного» препарата не всегда оправдано с позиции «разумной достаточности» и сопряжено со скорейшим развитием резистентности [289, 293]. Неадекватный выбор стартового

препарата приводит к удлинению сроков госпитализации, возрастанию затрат на проведение дополнительных анализов и методов исследования.

Таблица 5.12 – Лекарственный формуляр стартовой антибактериальной терапии инфекции мочевыводящих путей у детей

Особенности заболевания	Предполагаемые возбудители	Препараты выбора	Препараты резерва
Дети до 3 лет:			
• первый эпизод ИМВП	<i>E. coli</i>	амоксциллин/ клавуланат	цефотаксим
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	амоксциллин/ клавуланат	цефтриаксон
	<i>Proteus spp.</i>	амоксциллин/ клавуланат	цефотаксим
• рецидив / наличие врожденных аномалий развития почек и мочевых путей	<i>E. coli</i>	цефотаксим	амикацин
	<i>Enterococcus spp.</i>	ампициллин	ванкомицин
	<i>Ps. aeruginosae</i>	цефтазидим	цефепим амикацин
Дети старше 3 лет:			
• первый эпизод ИМВП	<i>E. coli</i>	амоксциллин/ клавуланат	цефтриаксон, амикацин
	<i>Proteus spp.</i>	амоксциллин/ клавуланат	цефтриаксон, амикацин
• рецидив / наличие врожденных аномалий развития почек и мочевых путей	<i>E. coli</i>	цефотаксим цефтриаксон	амикацин
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	цефтриаксон	амикацин
	<i>Enterococcus spp.</i>	ампициллин	ванкомицин

В стартовой терапии ИМВП у детей младше 3 лет необходимо использовать амоксициллин/клавуланат, цефотаксим. У детей с рецидивирующим течением заболевания, наличием врожденных аномалий развития почек и мочевых путей

необходимо начинать лечение с цефотаксима с последующей коррекцией терапии по результатам антибиотикограммы. Препаратом резерва является амикацин.

Для лечения инфекции мочевыводящих путей у детей старше 3 лет, учитывая высокую чувствительность основных возбудителей (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*) к защищенным аминопенициллинам, цефалоспорином, в качестве препаратов выбора возможно использование амоксициллина/клавуланата. В случае неэффективности стартовой терапии, альтернативными препаратами являются цефтриаксон и аминогликозиды, так как к ним не отмечено высокой резистентности у *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*. При рецидивирующем течении ИМВП необходимо начинать лечение с цефалоспоринов III поколения. К препаратам резерва относится амикацин, учитывая его высокую активность в отношении как микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*, так и *Pseudomonas aeruginosa*.

При отсутствии клинического и лабораторного эффекта от проводимой антибактериальной терапии проводится ее коррекция на основании полученных данных микробиологического исследования [121, 122].

Клиническая активность аминогликозидов, цефалоспоринов 3 поколения, ингибиторзащищенных пенициллинов при ИМВП достаточно высока и составляет 75-80% [34, 121, 142], однако аминогликозиды должны назначаться с определенными предосторожностями, позволяющими уменьшить вероятность нефро- и ототоксических осложнений: в рекомендуемых дозах, непродолжительными курсами (5-7 дней, до 10 дней) [18, 34].

Учитывая высокую резистентность выделяемых возбудителей ИМВП к фуразидину (90-100% у *Proteus mirabilis* и *Klebsiella pneumoniae*), он может использоваться для антимикробной профилактики в случаях выделения *E. coli* и с учетом профиля резистентности выделенного штамма.

Резюме

На протяжении 2000-2015 гг. основным возбудителем ИМВП у детей Воронежской области оставались представители семейства *Enterobacteriaceae*, преимущественно - *Escherichia coli*. Частота выделения их уменьшилась за период с 2000 по 2015 год с 79,7 до 67,6% и с 52,5 до 39,5% соответственно. *Escherichia coli* обнаруживалась чаще у детей старше 3 лет, по сравнению с детьми от 3 месяцев до 3 лет, у девочек по сравнению с мальчиками. У пациентов старше 3 лет выделяемые штаммы имели низкий уровень резистентности к основным используемым антибактериальным препаратам (3%–11,4%). У детей с обструкцией мочевыводящих путей, в отличие от пациентов с ПМР и другими врожденными аномалиями развития почек и мочевых путей, реже выделялась *Escherichia coli* (30%) и чаще другие возбудители ИМВП. Устойчивость микроорганизмов к антибактериальным препаратам была выше (20%–33,3%) у детей с наличием врожденных аномалий развития почек и мочевых путей. На основании полученных данных разработан лекарственный формуляр стартовой антибактериальной терапии инфекции мочевыводящих путей у детей с учетом возраста, наличия или отсутствия врожденных аномалий развития почек и мочевых путей и периода заболевания.

ГЛАВА 6. ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

6.1. Физическое развитие детей в дебюте нефротического синдрома

Проведенные исследования по оценке физического развития детей с инфекцией мочевыводящих путей выявили отличия значений длины тела у девочек и массы тела у мальчиков от показателей здоровых детей. Для поиска особенностей физического развития детей с гломерулярными заболеваниями проведена оценка длины, массы тела, ИМТ у 34 детей с нефротическим синдромом в дебюте заболевания. Дети находились на лечении в БУЗ ВО ВОДКБ №1 в 1999-2014 гг. Для каждого пациента учитывали точный возраст, измеряли длину тела, массу тела после купирования отечного синдрома, рассчитывали ИМТ. Оценка показателей физического развития выполнена путем расчета Z-оценок с использованием разработанных региональных нормативов и программы ВОЗ AnthroPlus [332], представлена на рисунке 6.1.

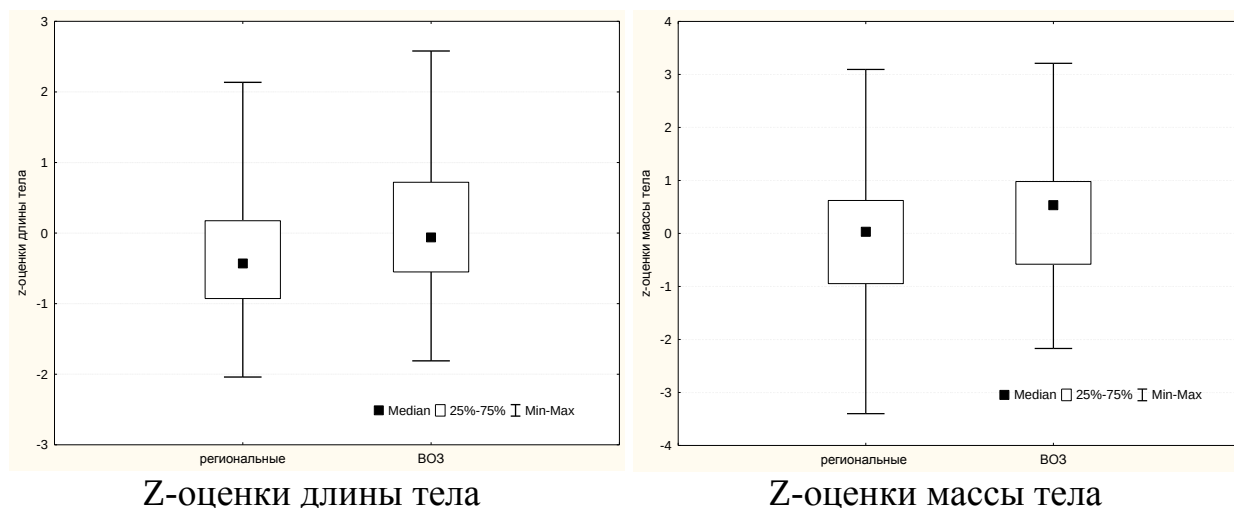


Рисунок 6.1 – Сравнение Z-оценок длины и массы тела пациентов с нефротическим синдромом, рассчитанных по региональным нормативам и стандартам ВОЗ

Сравнение полученных значений Z-оценок, рассчитанных разными способами, по критерию Стьюдента не выявило отличий ($p=0,191$ и $p=0,156$ для длины и массы тела соответственно). Но при использовании непараметрического критерия χ^2 различия получены, они обусловлены отличием не средних величин, а формы полученных распределений (рисунок 6.2).

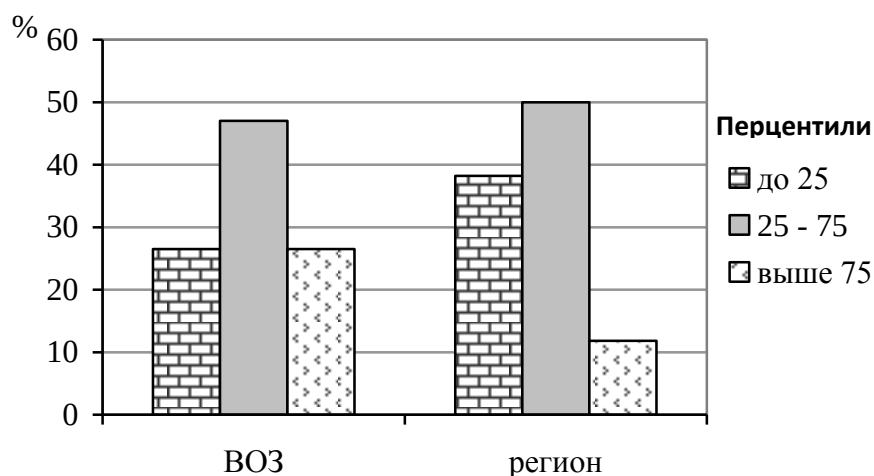


Рисунок 6.2 – Распределение значений длины тела детей с нефротическим синдромом, рассчитанных по стандартам ВОЗ и региональным нормативам

Использование для оценки полученных значений длины тела стандартов ВОЗ не выявило отличий в частоте встречаемости высоких и низких значений длины тела (больше 75 и меньше 25 перцентиля соответственно). При использовании региональных нормативов получена большая частота встречаемости низких значений длины тела, чем высоких (рисунок 6.2). Полученные различия статистически достоверны ($p<0,001$).

Сравнение частоты встречаемости различных значений массы тела детей, рассчитанных по стандартам ВОЗ и региональным справочным материалам, представлено на рисунке 6.3.

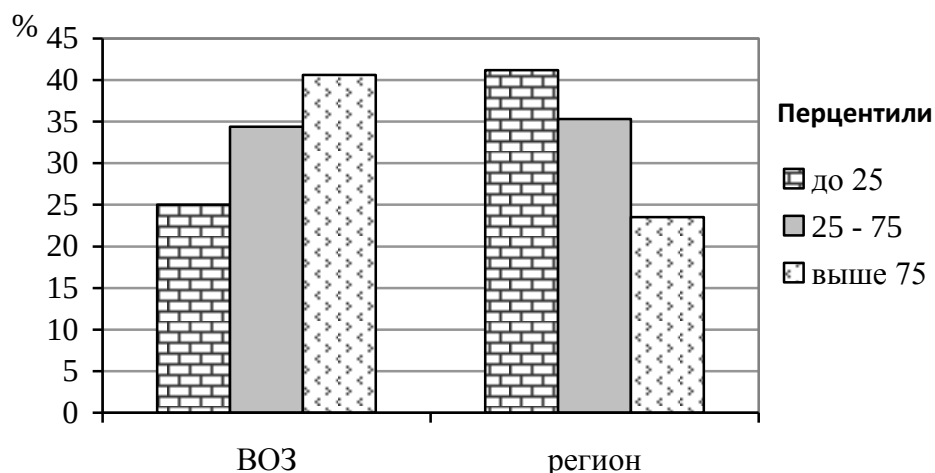


Рисунок 6.3 – Распределение значений массы тела детей с нефротическим синдромом, рассчитанных по стандартам ВОЗ и региональным нормативам

Использование для оценки значений массы тела детей с НС стандартов ВОЗ выявило увеличение числа детей с высокими значениями массы тела (больше 75 перцентиля) за счет уменьшения детей, имеющих средние показатели (25-75 перцентили). Оценка полученных при первичном измерении значений массы тела детей с использованием региональных показателей показала противоположные результаты. Выявлено увеличение числа детей со значениями массы тела ниже средних (до 25 перцентиля) также за счет уменьшения числа детей, имеющих средние значения массы тела (25-75 перцентили). Полученные различия статистически достоверны (критерий χ^2 , $p < 0,001$).

Полученные значения Z-оценок исследуемых показателей у детей в период дебюта нефротического синдрома, рассчитанные по одной методике (AnthroPlus) с показателями здоровых детей Воронежской области, представлены в таблице 6.1.

Таблица 6.1 – Значения показателей физического развития детей в период дебюта нефротического синдрома и здоровых детей Воронежской области

Показатели	Значения Z-оценок, М (СО)		p
	Дети в дебюте НС	Здоровые дети	
Длина тела (HAZ)	0,08 (1,04)	0,24 (1,02)	0,362
Масса тела (WAZ)	0,32 (1,22)	0,41 (0,98)	0,595
ИМТ (BAZ)	0,32 (1,19)	0,18 (1,02)	0,426

Длина тела детей в дебюте НС была меньше длины тела здоровых детей Воронежской области, но достоверных отличий не получено. Показатели массы тела у пациентов с НС были меньше значений здоровых детей Воронежской области, а ИМТ - выше значений здоровых детей. Это указывает на несоответствие массы тела имеющемуся росту, т.е. отмечается сдвиг в сторону избытка массы тела у детей в дебюте нефротического синдрома.

У детей с НС значения Z-оценок массы тела и ИМТ характеризовались большим разбросом полученных значений, о чем свидетельствовали значения СО более 1. Для выявления частоты встречаемости различных значений Z-оценок проведен анализ распределения указанных показателей. На рисунке 6.4. представлено распределение полученных значений Z-оценок показателей физического развития у детей с нефротическим синдромом в сравнении со стандартным распределением.

Среди полученных значений длины тела частота встречаемости средних значений (Z-оценки от -1 до +1) соответствовала стандартному распределению. Несколько меньше было значений длины тела выше средних величин (более +1). Распределение полученных значений массы тела и ИМТ характеризовалось меньшим числом значений, лежащих в диапазоне средних величин и большим – значений выше среднего (более +1).

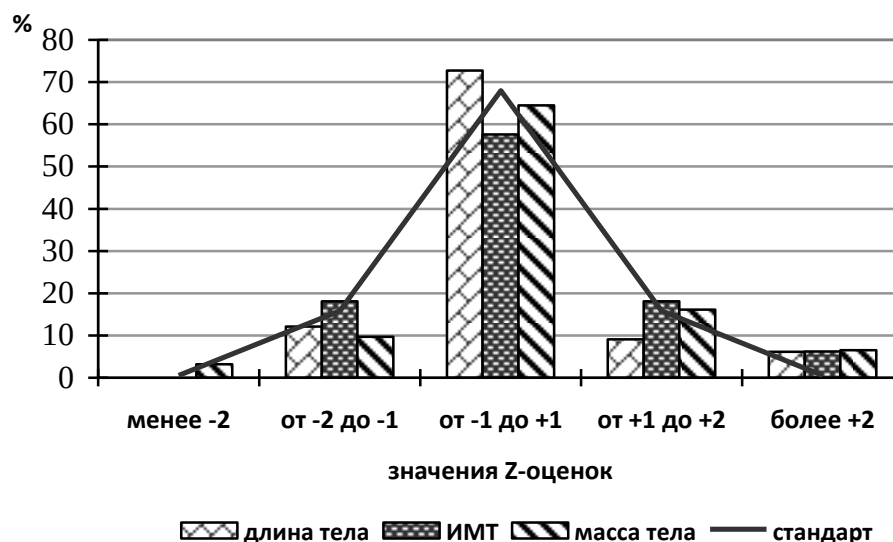


Рисунок 6.4 – Распределение значений Z-оценок показателей физического развития детей с НС в дебюте заболевания в сравнении с распределением здоровых детей

Таким образом, дети с дебютом нефротического синдрома имели некоторые отличия длины и массы тела от показателей здоровых детей соответствующего пола и возраста. Значения массы тела детей с НС были выше значений здоровых детей, что приводило у части пациентов к увеличению ИМТ и сдвигу его в сторону избытка массы тела. Полученные различия выявлены при использовании для оценки первичных значений показателей физического развития региональных справочных материалов. Оценка с помощью стандартов ВОЗ не выявила отличий в длине тела детей в дебюте НС от здоровых детей.

6.2. Физическое развитие детей с нефротическим синдромом с учетом глюкокортикостероидной терапии

Терапия нефротического синдрома включает высокие дозы системных ГКС, которые могут влиять на физическое развитие детей. Для оценки возможных влияний проведен анализ показателей физического развития детей в период проведения ГКС терапии и после ее окончания.

Из 89 детей с нефротическим синдромом были отобраны 28 пациентов, получающих глюкокортикоидную терапию в течение последних 6 месяцев перед обследованием. С нечасто рецидивирующим стероидчувствительным нефротическим синдромом (СЧНС) наблюдалось 12 детей, часто рецидивирующий вариант течения НС (ЧРНС) был у 6 пациентов, стероидзависимый вариант (СЗНС) - у 10 детей. Характеристика пациентов разных групп представлена в таблице 6.2.

Таблица 6.2 – **Варианты течения заболевания и полученные дозы ГКС у пациентов с нефротическим синдромом**

Показатели*	СЧНС n=12	ЧРНС n=6	СЗНС n=10	p
Возраст детей, лет	6,0 (5,2; 9,6) 4,0 – 14,0	7,8 (5,3; 8,1) 4,2 – 14,5	8,3 (4,6; 13,3) 3,1 – 17,4	0,515
Длительность заболевания, мес	16,0 (8,8; 32,3) 4,0 – 43,0	39 (19,0; 70,0) 19,0 – 74,0	60 (29; 124,3) 7,0 – 177,0	0,021
Продолжительность терапии ГКС, дней	270 (183; 491,3) 90 – 760	670 (630; 730) 518 – 1185	1266 (562,3; 2450) 220 – 3592	0,005
Кумулятивная доза ГКС, мг/кг	202,6 (154,8; 230,3) 92,8 – 316,1	333,8 (294,2; 361,3) 286,5 – 487,7	518,7 (423,1; 594,7) 230 – 706,4	<0,001
Доза ГКС в течение 6 мес, мг/кг	52,3 (35,1; 67,9) 13 – 118,6	48,3 (35,6; 51,9) 26,9 – 72,7	55,3 (28,3; 130,2) 15 – 266,5	0,306

Примечание – * представлены медиана (25; 75 перцентили), минимальное и максимальное значения

Группы детей с разными вариантами течения НС не различались по возрасту. Дети с ЧРНС и, особенно, 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 выявлено

различий между группами пациентов в отношении дозы, полученной детьми в предыдущие 6 месяцев терапии ($p=0,306$).

Сравнительная характеристика показателей физического развития пациентов с разным течением НС представлена на рисунках 6.5-6.6.

Все пациенты с нефротическим синдромом имели значения длины тела, не выходящие за границы показателей здоровых детей (нулевое среднее значение Z-оценки и стандартное отклонение равно 1). Средние значения длины тела были ниже в группе пациентов со стероидзависимым вариантом течения заболевания по сравнению с детьми, имеющими нечасто рецидивирующий и часто рецидивирующий нефротический синдром.

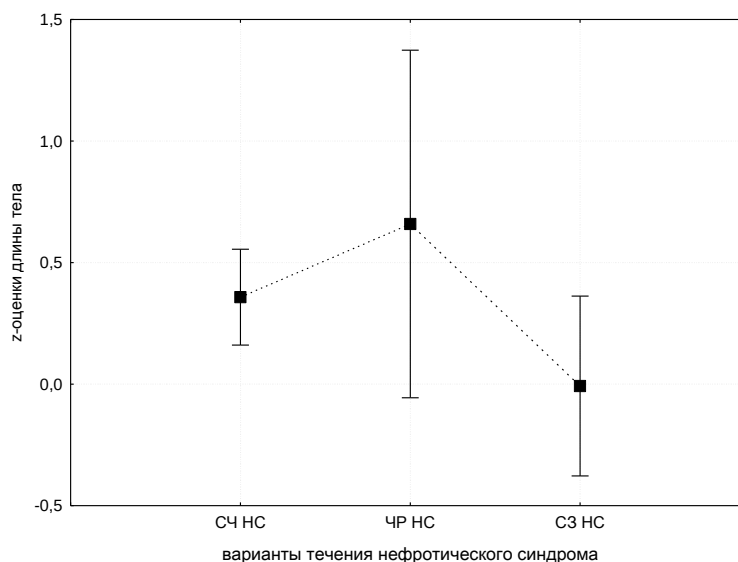


Рисунок 6.5 – Z-оценки длины тела у пациентов с различными вариантами течения нефротического синдрома (средние значения и 95% доверительный интервал)

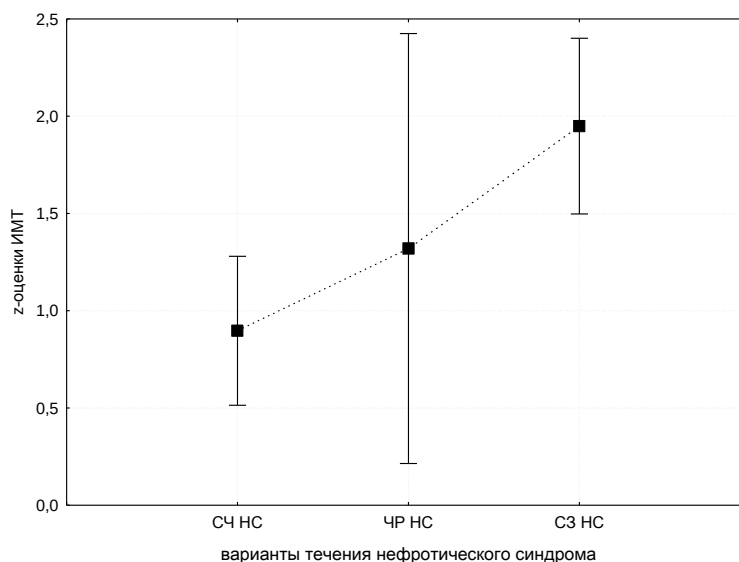


Рисунок 6.6 – Z-оценки ИМТ у пациентов с разными вариантами течения нефротического синдрома (средние значения и 95% доверительный интервал)

Средние значения ИМТ были выше у пациентов с часто рецидивирующим и стероидзависимым нефротическим синдромом по сравнению с детьми с нечасто рецидивирующим нефротическим синдромом. Наиболее значимые отличия Z-оценок от средних величин получены в группе детей, имеющих зависимость от стероидов. Длительный прием ГКС у этих пациентов приводил к избытку массы тела и ожирению (Z-оценки ИМТ более 1).

Нарушения физического развития оценивались у детей с нефротическим синдромом как возможные осложнения глюкокортикостероидной терапии (глава 7.2.). На фоне приема системных ГКС у большинства детей отмечалось развитие избытка массы тела и ожирения. Низкого роста (значений Z-оценок длины тела менее -2) выявлено не было.

На следующем этапе исследования проведен сравнительный анализ показателей физического развития (длина тела, масса тела, ИМТ) детей в

период проведения ГКС терапии и после ее окончания. В работе Foster B.J. и соавт. (2006) в качестве границы недавнего и отдаленного приема ГКС использован временной интервал 6 месяцев [292]. В выполненном диссертационном исследовании проведен сравнительный анализ длины, массы тела и ИМТ у детей, получающих ГКС в течение 6 месяцев перед проведением антропометрических измерений, и пациентов, не получающих ГКС 6 месяцев и более.

Проанализированы данные 31 пациента со стероидчувствительным нефротическим синдромом, из них 18 детей получали ГКС в течение 6 месяцев до госпитализации в стационар (группа 1), 13 — не получали 6 месяцев и более (группа 2). В группе 1 ЧРНС был у 4 больных, СЗНС — у 3 человек. Дети группы 2 поступали для планового обследования в период ремиссии заболевания. Большинство детей поступали в стационар неоднократно. Характеристика указанных групп пациентов представлена в таблице 6.3.

Таблица 6.3 — Сравнительная характеристика детей со стероидчувствительным нефротическим синдромом, получавших и не получавших глюкокортикостероиды в течение предыдущих 6 месяцев

Показатели	Группа 1* (n= 18)	Группа 2* (n= 13)	p
Возраст, годы**	5,6 (5,0; 8,0) 4–14	9,1 (7,0; 12,9) 3–18	0,032
Девочки, абс. (%)	10 (56)	5 (39)	0,348
Место проживания, абс. (%): • город • село	7 (39) 11 (61)	6 (46) 7 (54)	0,686
Длительность заболевания, мес**	22 (11; 38) 4 мес–11 лет	63 (27; 122) 11 мес–16 лет	0,009

Продолжение таблицы 6.3

Показатели	Группа 1* (n= 18)	Группа 2* (n= 13)	p
Возраст дебюта заболевания, мес**	45 (33; 61) 1,8–8,4 лет	36 (29; 66) 9 мес–8 лет	0,346
Госпитализации, абс. • обострение, абс. (%)	71 35 (49)	16 2 (13)	0,001
Длительность ремиссии, мес**	2 (2; 4) 1–10 мес	38 (20; 108) 11 мес–13 лет	0,001

Примечания – * группа 1 — на фоне приема максимальной дозы ГКС, группа 2 — в период наиболее длительной ремиссии заболевания;

** представлены медиана (25; 75 перцентили), минимальное и максимальное значения

Группы детей различались по возрасту пациентов и длительности заболевания. Дети группы 2, не получающие ГКС в течение предыдущих 6 месяцев, были старше пациентов 1-й группы и имели большую продолжительность болезни. По полу, месту проживания, возрасту дебюта заболевания отличия между группами пациентов не получены. Выявлены различия по числу госпитализаций и длительности ремиссии. Пациенты 1-й группы имели больше госпитализаций за счет детей с часто рецидивирующим и стероидзависимым нефротическим синдромом, они чаще поступали в период обострения заболевания. Дети 1-й группы имели меньшую продолжительность ремиссии по сравнению с пациентами 2-й группы ($p=0,001$).

Результаты оценки физического развития детей двух групп с использованием программы WHO ANTHRO Plus представлены в таблице 6.4. Выявлены отличия полученных Z-оценок массы тела и ИМТ у пациентов 1-й группы, получавших ГКС в течение 6 предыдущих месяцев, от стандартных показателей (представленных нулевым средним значением и стандартным отклонением, равным 1) и Z-оценок детей 2-й группы, не получавших ГКС 6 месяцев и более. Значения Z-оценок длины тела детей с нефротическим синдромом, получавших и не получавших ГКС в течение предыдущих 6 месяцев, не различались.

Таблица 6.4 – Средние значения Z-оценок показателей физического развития в группах детей со стероидчувствительным нефротическим синдромом

Показатели	Группа 1* (n= 18)	Группа 2* (n= 13)	p
Z-оценки длины тела	0,34 ± 1,08	0,52 ± 1,12	0,655
Z-оценки массы тела	1,64 ± 1,54	0,05 ± 1,19	0,004
Z-оценки ИМТ	1,85 ± 1,64	-0,54 ± 1,14	<0,001

Примечание – группа 1 — на фоне приема максимальной дозы ГКС, группа 2 — в период наиболее длительной ремиссии заболевания.

Частота встречаемости значений Z-оценок длины тела и ИМТ, находящихся в пределах возрастной нормы и выходящих за пределы средних величин у детей с СЧНС, представлена в таблице 6.5.

Распределение Z-оценок длины, массы тела и ИМТ детей групп 1 и 2, получавших и не получавших ГКС в течение предыдущих 6 месяцев, не различалось за исключением высоких значений ИМТ, которые чаще встречались у пациентов 1-й группы. Среди пациентов обеих групп не выявлено детей с низким ростом (Z-оценки длины тела менее -2), один ребенок во 2-й группе имел Z-оценку длины тела более +2.

У детей, лечившихся ГКС в течение 6 месяцев до исследования, отмечен сдвиг значений Z-оценок массы тела и ИМТ в сторону избытка массы тела (диапазон значений Z-оценок ИМТ от +1 до +2) и ожирения (более +2). Детей с нормальными значениями ИМТ в 1-й группе было 28,5%, пациентов с избытком массы тела – 28,5%, ожирением – 43%. Среди пациентов 2-й группы, не получавших ГКС в течение предыдущих 6 месяцев и более, 70% детей имели значения Z-оценок ИМТ, соответствующие нормальным величинам для возраста и пола. У 4 детей 2-й группы (30%) отмечался недостаток массы тела (диапазон значений менее -1). В этой группе не было выявлено детей с избытком массы тела и ожирения.

Таблица 6.5 – Частота встречаемости Z-оценок показателей физического развития детей с СЧНС, получавших и не получавших ГКС в течение предыдущих 6 месяцев

Показатели*	Группа 1, абс. (%)	Группа 2, абс. (%)	p**
Z-оценки длины тела	n= 18	n= 13	-
Низкий	0	0	-
Ниже среднего	3 (17)	2 (15)	0,690
Средний	10 (55)	7 (54)	0,786
Выше среднего	5 (28)	3 (23)	0,904
Высокий	0	1 (8)	0,898
Z-оценки массы тела***	n= 13	n= 7	-
Низкий	0	1 (14)	0,747
Ниже среднего	0	0	-
Средний	5 (38,5)	6 (86)	0,120
Выше среднего	3 (23)	0	0,470
Высокий	5 (38,5)	0	0,176
Z-оценки ИМТ	n= 14	n= 13	-
Низкий	0	2 (15)	0,430
Ниже среднего	0	2 (15)	0,430
Средний	4 (28,5)	9 (70)	0,084
Выше среднего	4 (28,5)	0	0,122
(избыток массы тела)			
Высокий (ожирение)	6 (43)	0	0,027

Примечание. Группа 1 – на фоне приема максимальной дозы ГКС, группа 2 – в период наиболее длительной ремиссии заболевания. * - коридоры значений Z-оценок: низкий – менее -2, ниже среднего – от -2 до -1, средний - от -1 до +1, выше среднего – от 1 до 2, высокий – более 2. ** p-уровень рассчитан по критерию χ^2 с поправкой Йетса для таблиц 2x2; значение p для всей таблицы 5x2 составило для длины тела 0,833, для массы тела 0,091, для ИМТ 0,004. *** - значения массы тела в программе ANTHRO Plus представлены только для детей до 10 лет; у детей с отеками значения массы тела и ИМТ в программе ANTHRO Plus не учитываются.

Дети 1-й группы получили за весь период болезни более высокую кумулятивную дозу ГКС по сравнению с пациентами 2-й группы (таблица 6.6). У них отмечалась и большая длительность приема ГКС. В указанную

группу вошли пациенты с ЧРНС и СЗНС, получившие больше курсов ГКС по сравнению с детьми с нечасто рецидивирующим нефротическим синдромом.

Таблица 6.6 – Глюкокортикоидная терапия пациентов с нефротическим синдромом

Показатели	Группа 1 (n=18)	Группа 2 (n=13)	p
Кумулятивная доза ГКС (за весь период болезни), мг/кг	240 (199; 315)	145 (102; 181)	0,001
Длительность приема ГКС, сут	485 (221; 660)	300 (180; 365)	0,051

Проведен корреляционный анализ показателей физического развития и полученных доз ГКС у детей 1-й и 2-й групп (таблица 6.7).

Таблица 6.7 – Корреляционный анализ показателей физического развития и полученной дозы ГКС у детей с нефротическим синдромом

Показатели	Кумулятивная доза (мг)	Кумулятивная доза (мг/кг)	Доза за 6 месяцев (мг)	Доза за 6 мес (мг/кг)	Доза за 6 мес (мг/кг/сут)	Продолжительность приема ГКС
Группа 1 (n=18)						
Масса тела	0,70*	0,51	0,37	-0,14	-0,38	0,54
Длина тела	0,45	0,10	-0,04	-0,38	-0,42	0,40
ИМТ	0,22	0,09	0,33	0,06	0,13	0,04
Группа 1, дети с редкими рецидивами НС (n=11)						
Масса тела	0,57	0,22	0,43	-0,28	-0,50	0,48
Длина тела	0,64*	0,21	-0,05	-0,68*	-0,87**	0,71*
ИМТ	0,29	0,06	0,38	0,00	-0,22	0,70

Продолжение таблицы 6.7

Показатели	Кумуля тивная доза (мг)	Кумуля тивная доза (мг/кг)	Доза за 6 месяцев (мг)	Доза за 6 мес (мг/кг)	Доза за 6 мес (мг/кг/сут)	Продолжи тельность ГКС
Группа 2 (n=13)						
Масса тела	-0,18	-0,64	-	-	-	-0,24
Длина тела	-0,02	-0,42	-	-	-	-0,07
ИМТ	-0,36	-0,57	-	-	-	-0,08

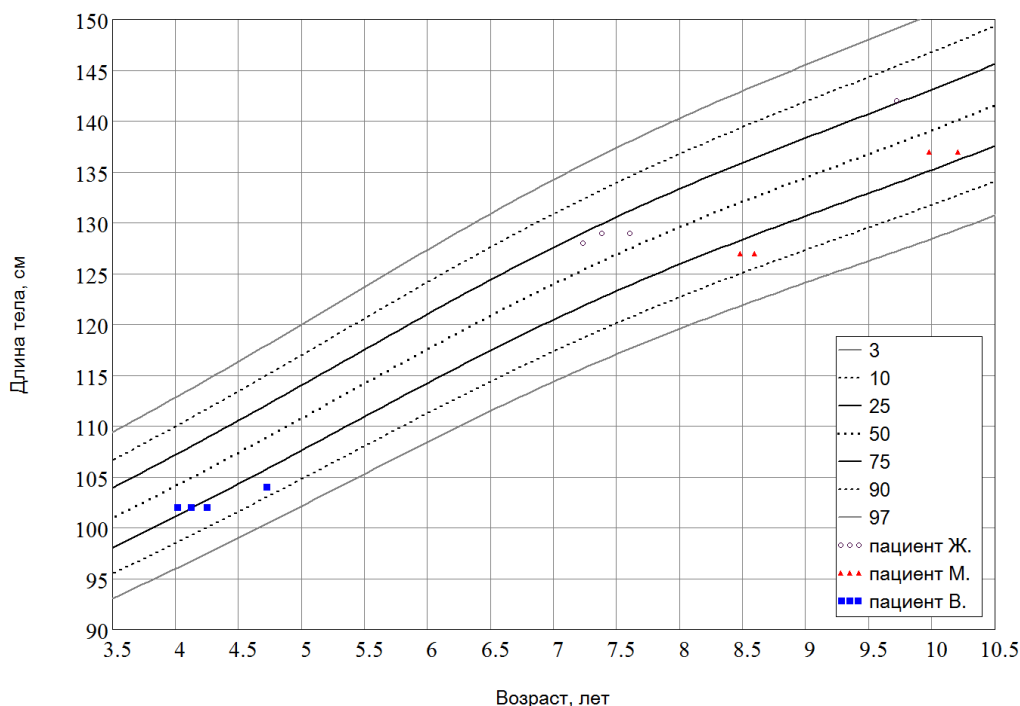
Примечание – *- $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$

У детей 1-й группы получена положительная корреляция массы тела с общей кумулятивной дозой ГКС, длины тела с кумулятивной дозой и длительностью приема ГКС, отрицательная корреляция значений длины тела и дозы, полученной пациентом в течение последних 6 месяцев. Значимой является отрицательная корреляционная связь длины тела и суточной дозы ГКС (мг/кг), полученной пациентом в течение 6 месяцев. Увеличение дозы кортикостероидов, в пересчете на массу тела в сутки, приводило к уменьшению значений длины тела. У пациентов 2-й группы, не получающих кортикостероиды в течение длительного времени, такой зависимости не получено.

Проведен анализ изменения длины тела и ИМТ у отдельных пациентов в динамике в различные периоды заболевания. Учитывались измерения, выполненные в следующие временные периоды: во время дебюта до назначения кортикостероидов (наблюдение 1), после 6 недель получения максимальной дозы ГКС (наблюдение 2), после альтернирующего режима (наблюдение 3), после отмены препарата (наблюдение 4) и при поступлении с рецидивом в течение 6 месяцев после окончания предыдущего курса лечения (наблюдение 5). Значения измеряемого показателя (длины или массы

тела) отмечены у детей на региональных справочных диаграммах физического развития.

Результаты наблюдений за изменением длины тела детей с нефротическим синдромом представлены на рисунке 6.7.



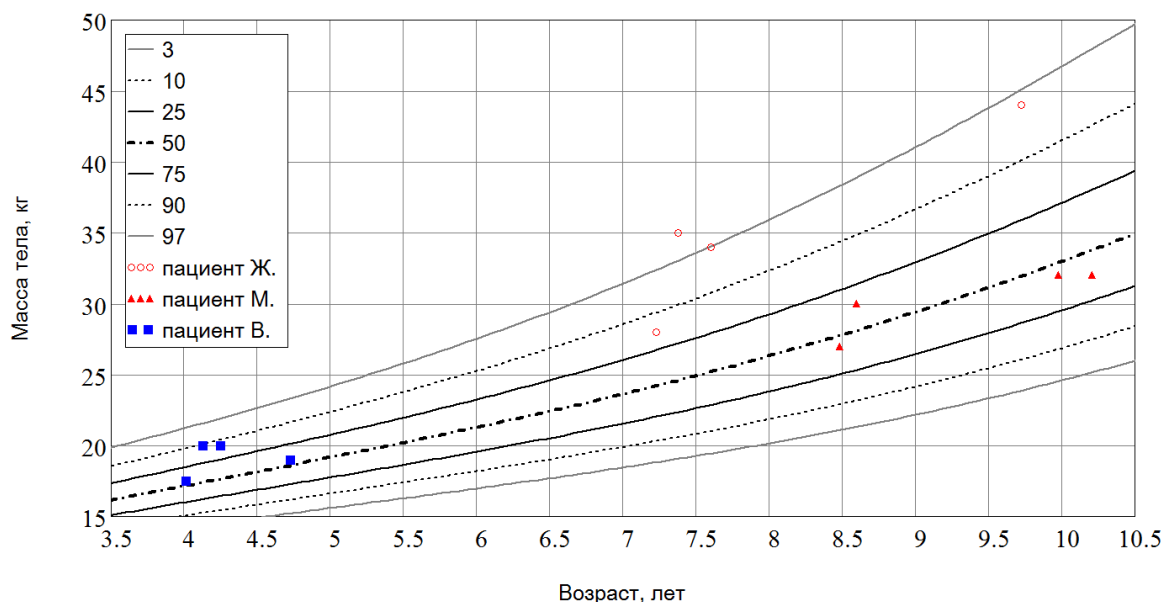
Примечание – пациент Ж. – наблюдения 1, 2, 3, 5; пациент М. – наблюдения 1, 2, 5, 4; пациент В. – наблюдения 1, 2, 3, 5

Рисунок 6.7 – Динамика изменений длины тела пациентов с нефротическим синдромом в разные периоды заболевания

У пациента В. отмечалось некоторое замедление процесса роста в период приема максимальной дозы ГКС и проведения стандартной терапии – значения длины тела переместились из 25 в 10 центильный коридор. Ребенок М. обследован в период дебюта и рецидива с интервалом в 1,5 года. Значения длины тела сместились из зоны «низкого роста» в зону средних величин, нет замедления роста у ребенка на фоне проведения ГКС терапии. У пациента Ж. значения длины тела в течение всего периода наблюдения находились в одном центильном коридоре – в коридоре средних величин. Назначение максимальной дозы ГКС приводило к некоторому замедлению процесса

роста, но в последующем рост восстанавливался и через 2 года от начала наблюдения и приема ГКС задержки роста не выявлено.

На рисунке 6.8 представлены результаты наблюдений за изменением массы тела пациентов с нефротическим синдромом в разные периоды заболевания.



Примечание – пациент Ж. – наблюдения 1, 2, 3, 5; пациент М. – наблюдения 1, 2, 5, 4; пациент В. – наблюдения 1, 2, 3, 5

Рисунок 6.8 – Динамика изменений массы тела пациентов с нефротическим синдромом в разные периоды заболевания

У пациентов В. и М. до начала приема ГКС масса тела мало отличалась от средних величин. Назначение стандартной стероидной терапии приводило к увеличению массы тела, значения перемещались к 75 и 90 перцентильям. В период отмены препарата показатели возвращались к первоначальным значениям. Мальчик Ж. до начала приема ГКС имел значения массы тела выше средних величин. Стандартная кортикостероидная терапия привела к значительному увеличению массы тела, которая уменьшилась после отмены препарата, но не вернулась к первоначальному уровню.

Таким образом, дети с НС, получающие ГКС терапию, имели значения длины тела, не выходящие за границы показателей здоровых детей, но

отмечалось уменьшение средних значений длины тела у пациентов с СЗНС. Средние значения ИМТ были выше у пациентов с ЧРНС и СЗНС по сравнению с детьми с нечасто рецидивирующим нефротическим синдромом. Пациенты, получавшие ГКС в течение предыдущих 6 месяцев, имели более высокие значения массы тела и ИМТ по сравнению с детьми, не получавшими ГКС в течение 6 месяцев и более. Среди детей, не получавших ГКС в течение 6 месяцев и более, у 70% пациентов ИМТ соответствовал норме, не было выявлено детей с избытком массы тела и ожирением. Длина тела детей с нефротическим синдромом не отличалась от величин, характерных для здоровых детей и подростков. Установлена тенденция к уменьшению значений длины тела у детей с СЧНС в периоды приема максимальных доз ГКС.

6.3. Связь показателей физического развития детей с нефротическим синдромом с глюкокортикостероидной терапией

Известно, что побочные эффекты ГКС терапии зависят от дозы и длительности ее применения [47]. Проведено изучение допустимых доз преднизолона, не нарушающих нормальные показатели физического развития ребенка. Для этого выбраны методы оценки влияния дозы и продолжительности ее введения на показатели физического развития и определена оптимальная доза, не влияющая на скорость роста и прибавку массы тела детей с нефротическим синдромом.

В настоящее время в оценке физического развития редко используется прямое измерение антропометрических параметров, поскольку у детей велика их зависимость от возраста и пола. Для продольных (лонгитудинальных) исследований могут быть использованы не только Z-оценки, но и другие индикаторы физического развития: разница (прирост, прибавка) Z-оценок, скорость прироста (отношение разницы к длительности

интервала наблюдения). Сравнительный анализ индикаторов физического развития представлен в таблице 6.8.

Таблица 6.8 – Индикаторы индивидуальной оценки физического развития

Название	Формула расчета	Достоинства	Недостатки
Значение показателя ФР в возрасте T1	Измеренное значение (Y_i)	Простота	Зависит от возраста и пола ребенка. Не содержит информации об изменениях в течение времени
Оценка стандартного отклонения	$Z_i = (Y_i - \bar{Y}) / CO$	Не зависит от пола и возраста ребенка, имеет стандартное нормальное распределение	Не содержит информации об изменениях в течение времени
Скорость роста	$v = (Y_2 - Y_1) / (T_2 - T_1)$	Прост в вычислении, содержит информацию об изменениях в течение времени	Зависит от возраста и пола ребенка
Скорость роста оценки стандартного отклонения	$w = (Z_2 - Z_1) / (T_2 - T_1)$	Не зависит от пола и возраста, содержит информацию об изменениях в течение времени, имеет нормальное распределение	Определяется при интервале наблюдения от 4 месяцев
Прирост оценок стандартного отклонения	$d = (Z_2 - Z_1)$	Показывает изменение ФР в течение времени, не зависит от пола, имеет нормальное распределение, может быть рассчитан при любых интервалах измерения	Изменяется с возрастом и может зависеть от интервала наблюдения

Указанные показатели, вычисленные для значений длины, массы тела и ИМТ исследованы в качестве зависимых переменных, отражающих

побочный эффект от дозы преднизолона. Значения Z-оценок вычислены с использованием программы ANTHRO Plus по предложенным ВОЗ стандартным показателям физического развития [332]. Порядок измерений нумеровали в последовательности возрастания.

Анализ влияния дозы преднизолона на физическое развитие детей выполнен ретроспективно по историям болезни 64 пациентов, находившихся на лечении в нефрологическом отделении Воронежской областной детской клинической больницы №1 с 2001 по 2014 год. Все дети наблюдались со стероидчувствительным нефротическим синдромом, т.е. имели ремиссию на фоне проведения терапии преднизолоном в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [41]. Оценивались показатели физического развития в период проведения системной терапии ГКС внутрь (преднизолон). Не проводилась внутривенная пульс-терапия и другие виды лечения нефротического синдрома.

Возраст детей был в интервале от 2 до 15 лет, средний возраст (стандартное отклонение) 7,2 (3,5) года, девочек было 38 человек (59,4%), мальчиков - 26 (40,6%), большинство детей было из сельских районов области – 45 пациентов (70,3%). Для каждого ребенка учитывались длина тела, масса тела после купирования отеков и точный возраст перед началом терапии преднизолоном и после ее окончания. Рассчитывалась полученная ребенком за исследуемый интервал времени доза преднизолона в мг (кумулятивная доза), суточные дозы в мг на 1 килограмм массы тела (мг/кг) и в мг на 1 кв. м площади поверхности тела (мг/м²).

Для оценки изменений длины тела, чтобы исключить влияние возраста и, учитывая небольшой объем выборки, в анализе были использованы разница и скорость роста Z-оценок длины тела. Выбрана 31 пара наблюдений пациентов, имеющих интервал между поступлениями не менее четырех месяцев.

Описательные статистики исследуемых показателей физического развития до и после приема ГКС представлены в таблице 6.9.

Таблица 6.9 – Описательная статистика индикаторов физического развития у детей с нефротическим синдромом

Показатели*	Медиана	Значения		Перцентили	
		минимальное	максимальное	25-й	75-й
HAZ1	0,44	-1,81	2,58	-0,51	0,94
HAZ2	0,43	-2,02	2,33	-0,57	1,02

Примечание – * значения показателей с индексом 1 – до начала терапии ГКС (первое наблюдение из пары), с индексом 2 – по окончании терапии ГКС (второе наблюдение из пары).

В отношении длины тела статистически значимых различий до и после введения гормона не выявлено. Различия в возрасте первого и последующего наблюдения были статистически значимы ($p=0,001$).

Анализ параметров, описывающих полученную ребенком дозу преднизолона, представлен в таблице 6.10.

Таблица 6.10 – Описательные статистики полученной пациентами дозы преднизолона

доза	минимальное значение	медиана	максимальное значение
мг (всего)	35,1	2100,0	5240,1
мг/кг (в сутки)	0,11	0,61	2,17
мг/м ² (в стуки)	4,18	17,58	60,76
дни приема	12,0	97,0	240,0

Для оценки влияния дозы преднизолона на рост ребенка выбрана независимая переменная, которая не имела корреляции с длиной тела и имела максимальную корреляцию с параметрами физического развития (таблица 6.11) – скорость роста ($vHAZ$). Показатель «доза на кв. м поверхности тела в

сутки» не был выбран в виду использования значений длины тела в его расчетах.

Таблица 6.11 – Коэффициент корреляции индикаторов физического развития (длина тела) и полученной дозы преднизолона

показатели	доза, мг	доза, мг/кг/сутки	доза, мг/м ² /сутки	кол-во дней
HAZ1	-0,04	-0,19	-0,12	-0,01
vHAZ	-0,31	-0,57*	-0,54*	0,08
HAZ2	-0,18	-0,35	-0,28	-0,05
dHAZ	-0,33	-0,52*	-0,50*	0,05

Примечание – * статистически значимые значения коэффициента корреляции ($p < 0,05$)

В результате регрессионного анализа получена модель зависимости изменений скорости роста от дозы преднизолона. Прогнозирование по этой модели будет корректно, но влияние дозы объясняет только 50% изменений скорости роста длины тела. Вторая половина вариации обусловлена другими факторами. Включение в модель дополнительных параметров – возраста на момент первого и последующего наблюдения, продолжительности болезни и приема гормонов не оказывало влияние на изменение скорости роста.

Таким образом, в данном ретроспективном исследовании отсутствуют факторы, позволяющие полностью объяснить изменения длины тела у больных с нефротическим синдромом, но для оценки зависимости скорости роста Z-оценок длины тела от дозы была построена адекватная модель вида:

$$f_l(x) := -3.38486 \cdot x^{0.25} + 2.87077 \quad (6.1)$$

График полученной регрессионной модели представлен на рисунке 6.9.

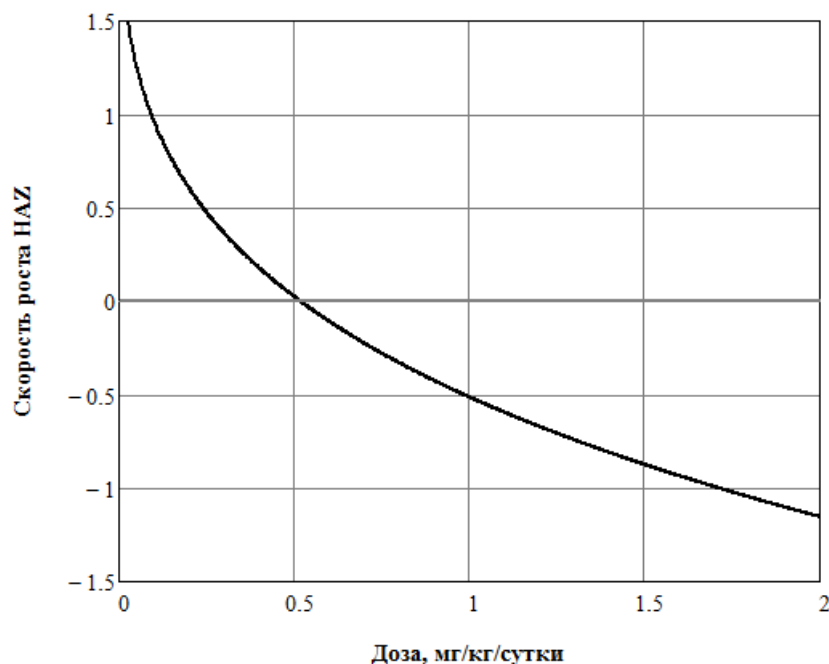


Рисунок 6.9 – Зависимость скорости роста Z-оценок длины тела (HAZ) пациентов с нефротическим синдромом от дозы преднизолона

На графике зависимости видно, что, начиная с суточной дозы преднизолона 0,5 мг/кг, отмечалась задержка роста пациентов с нефротическим синдромом относительно стандартных показателей (здоровых детей того же пола и возраста). Применение преднизолона с лечебной целью в дозе 1-2 мг/кг/сутки приводило уже к значительному отставанию длины тела детей от нормы.

Масса тела детей изменяется быстрее, чем длина тела, и сравнение показателей массы тела и ИМТ может быть проведено через короткие временные интервалы. В качестве зависимой переменной, отражающей наличие побочного эффекта – увеличения массы тела были исследованы следующие прибавки массы тела:

- абсолютная прибавка массы (dW), определяемая как разность двух значений массы тела, полученных в двух последовательных наблюдениях;

– относительная прибавка массы тела (pW), вычисляемая как отношение разности двух значений массы тела, полученных в двух последовательных наблюдениях, к первичному наблюдению;

– разность Z-оценок массы тела ИМТ (dWAZ и dBAZ соответственно);

– скорость прироста массы тела и ИМТ, вычисленные как разница массы тела (ИМТ) или Z-оценок массы (ИМТ) и длительности интервала между последовательными наблюдениями (vWAZ и vBAZ соответственно).

Описательные статистики дозы преднизолона, полученные детьми, включенными в данное исследование, приведены в таблице 6.12.

Таблица 6.12 – Характеристики дозы преднизолона, полученной детьми с нефротическим синдромом

доза	минимальное значение	медиана	максимальное значение
мг (всего)	25	1400	3930
мг/кг (в сутки)	0,1	0,9	3,2
мг/м ² (в сутки)	1,6	25,1	66,1
дни приема	5,0	57,0	240,0

Характеристика исследуемых показателей физического развития до и после приема ГКС представлена в таблице 6.13.

Для массы тела и ИМТ выявлены статистически значимые различия средних значений и формы распределений ($p=0,005$ и $0,003$ соответственно). Различия в возрасте первого и последующего наблюдения также были статистически значимы ($p=0,001$).

Таблица 6.13 – **Описательная статистика индикаторов физического развития у детей с нефротическим синдромом**

Показатели*	Медиана	Значения		Перцентили	
		минимальное	максимальное	25-й	75-й
WAZ1	1,09	-2,17	4,22	0,11	2,19
WAZ2	1,40	-0,79	4,51	0,62	2,17
BAZ1	1,38	-1,99	4,71	0,21	2,11
BAZ2	1,66	-1,74	5,56	0,81	2,62

Примечание – * значения показателей с индексом 1 – до начала терапии ГКС (первое наблюдение из пары), с индексом 2 – по окончании терапии ГКС (второе наблюдение из пары).

Корреляционный анализ показал, что наиболее сильная связь наблюдалась между прибавкой Z-оценок массы тела и дозами, пересчитанными на килограмм массы и кв. м. поверхности тела (таблица 6.14).

Таблица 6.14 – **Коэффициент корреляции индикаторов физического развития (масса тела) и полученной дозы преднизолона**

Прибавки массы тела	Доза преднизолона			
	мг (всего)	мг/кг (в сутки)	мг/м ² (в сутки)	дни
dW	0,31*	0,48*	0,46*	0,31*
vW	0,01	0,67*	0,63*	0,01
pW	0,34*	0,58*	0,61*	0,34*
dWAZ	0,14	0,80*	0,82*	0,14
vWAZ	0,09	0,72*	0,73*	0,09

Примечание – * отмечены статистически значимые значения (p<0,05)

Полученная модель оценки прибавки массы тела от дозы гормона объясняла большую часть (64%) изменения Z-оценок массы тела. Включение дополнительных параметров – возраста на момент первого и последующего

наблюдения, продолжительности болезни и длительности приема гормонов не привело к существенному изменению модели.

Выбрана зависимость доза-эффект вида:

$$f1(x) := 0.64607 \cdot x^{0.35} - 1.67902 \quad (6.2)$$

представленная на рисунке 6.10.

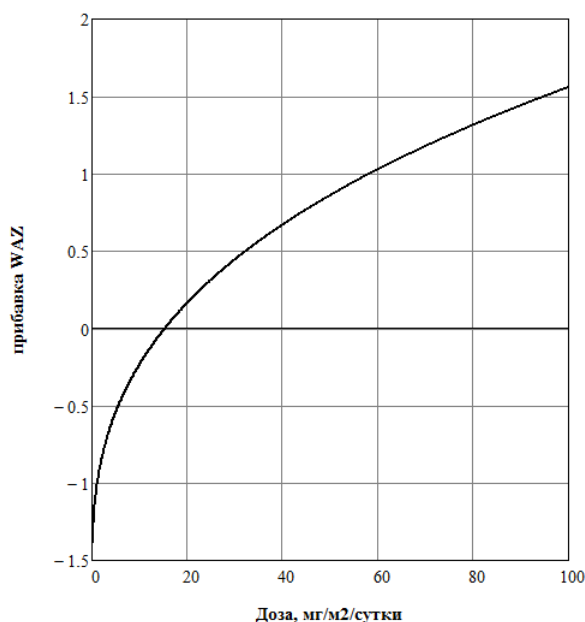


Рисунок 6.10 – Зависимость прибавки Z-оценок массы тела (dWAZ) от дозы преднизолона

На графике зависимости видно, что по мере увеличения принимаемой дозы преднизолона происходило увеличение прибавки массы тела. Начиная с суточной дозы 15 мг/м² ($\approx 0,5$ мг/кг) прибавка Z-оценок массы тела детей, получающих преднизолон, превышала прибавку массы тела здоровых детей соответствующего пола и возраста (нулевое значение dWAZ). Суточная доза преднизолона 60 мг/м², назначаемая детям с нефротическим синдромом, приводила к увеличению прибавки Z-оценок массы тела на 1 усл. ед. Таким образом, если до приема ГКС ребенок имел средние значения массы тела, то после приема ГКС в суточной дозе более 0,5 мг/кг, у него сформируется

избыток массы тела, если исходно у пациента отмечался избыток массы тела – будет ожирение.

Таким образом, получены регрессионные модели зависимости скорости роста Z-оценок длины и массы тела детей от полученной дозы преднизолона, позволяющие прогнозировать изменения роста и массы тела детей на фоне глюкокортикостероидной терапии. Выявлено, что, начиная с дозы преднизолона 0,5 мг/кг/сутки, наблюдались уменьшение скорости роста и увеличение прибавки массы тела пациентов с нефротическим синдромом относительно здоровых детей.

Резюме

Дети в дебюте нефротического синдрома имели длину тела несколько меньше значений здоровых детей нашего региона. Наиболее выраженные изменения физического развития пациентов с нефротическим синдромом наблюдались при проведении глюкокортикостероидной терапии. Отмечалось уменьшение значений длины тела и увеличение показателей массы тела у пациентов со стероидзависимым нефротическим синдромом по сравнению с детьми с нечасто рецидивирующим нефротическим синдромом. Наблюдался сдвиг значений ИМТ в сторону избытка массы тела и ожирения у детей в период приема преднизолона в суточной дозе более 0,5 мг/кг. Отмена ГКС терапии приводила к нормализации значений массы тела детей в течение 6 месяцев. Суточная доза преднизолона 0,5 мг/кг, получаемая детьми в течение 3-4 месяцев, способствовала не только увеличению массы тела, но и уменьшению скорости роста детей с нефротическим синдромом относительно здоровых детей.

ГЛАВА 7. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

Ответ ребенка с нефротическим синдромом на ГКС терапию в дебюте болезни является одним из главных факторов, определяющих прогноз заболевания [233]. Особенности дебюта НС также могут влиять на его течение и эффективность терапии [64, 65]. Несмотря на значительные успехи в лечении нефротического синдрома у детей нерешенным остается вопрос безопасности длительной ГКС терапии, раннего выявления и предупреждения развития ее осложнений.

7.1. Эффективность терапии дебюта идиопатического нефротического синдрома у детей Воронежской области

Проведен анализ терапии в дебюте заболевания у детей с идиопатическим нефротическим синдромом, проходивших лечение в Воронежской областной детской клинической больнице №1 в 1999-2014 годах.

«Стандартную» терапию в дебюте заболевания получили 68 детей (76,4%), «стандартную» терапию в сочетании с пульс-терапией – 7 детей (7,9%), «стандартную» терапию в сочетании с пульс-терапией и цитостатиками – 14 пациентов (15,7%).

Все пациенты в зависимости от возраста дебюта нефротического синдрома были разделены на 3 группы (таблица 7.1). Медиана возраста дебюта в первой группе детей составила 2 года (2; 3), во второй группе 6 лет (4; 7), в третьей группе - 14 лет (13; 16).

Таблица 7.1 – Группы детей в зависимости от возраста дебюта нефротического синдрома

№ группы	Возраст	Все дети абс. (%)	Мальчики абс. (%)	Девочки абс. (%)
1	От рождения до 3 лет	30 (33,7)	13 (26,0)	17 (43,6)
2	3 – 10 лет	40 (44,9)	26 (52,0)	14 (35,9)
3	Старше 10 лет	19 (21,3)	11 (22,0)	8 (20,5)
	Всего	89 (100)	50 (100)	39 (100)

Распределение детей разного возраста по видам проводимой терапии нефротического синдрома представлено на рисунке 7.1.

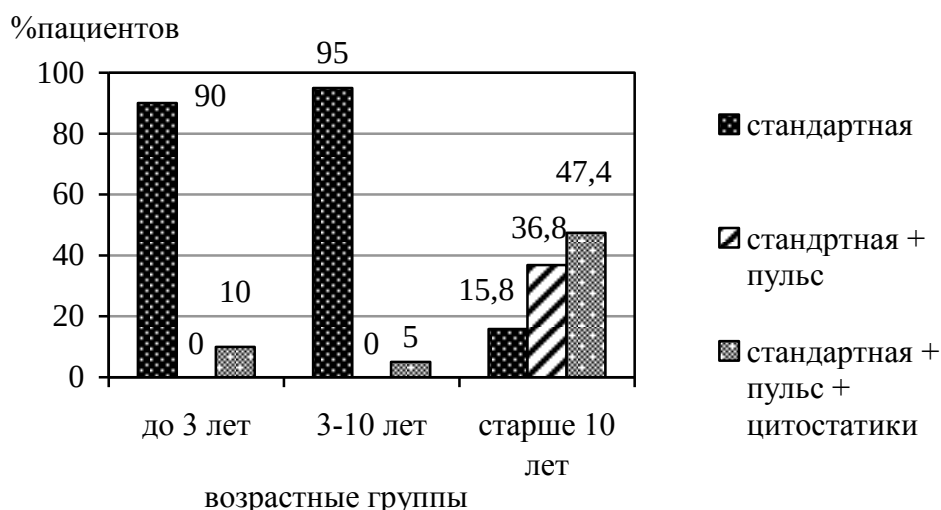


Рисунок 7.1 – Терапия в дебюте в зависимости от возраста начала нефротического синдрома у детей

Большинство детей до 3 лет и детей 3-10 лет получали в дебюте только «стандартную» глюкокортикостероидную терапию, отличий между группами пациентов не получено ($p=0,738$). При проведении сравнительного анализа вариантов терапии у пациентов 1 и 3, 2 и 3 групп получены достоверные различия: у пациентов 3 группы, то есть у подростков, значимо реже использовали «стандартную» терапию и чаще добавляли к «стандартной» терапии другие виды лечения (пульс-терапию или цитостатики) ($p<0,001$).

В таблице 7.2 представлена частота достижения ремиссии НС у детей разных возрастных групп. Получены статистически значимые различия частоты достижения ремиссии у детей старше 10 лет по сравнению с детьми 0-3 и 3-10 лет ($p < 0,001$). Дети, заболевшие в возрасте старше 10 лет, достоверно реже, чем дети, заболевшие в возрасте младше 10 лет, достигали ремиссии заболевания.

Таблица 7.2 – Частота ремиссии у пациентов с нефротическим синдромом в зависимости от возраста дебюта заболевания

Возраст дебюта	Ремиссия есть абс. (%)	Ремиссии нет абс. (%)	Всего детей
до 3 лет	29 (96,7)	1 (3,3)	30
3 – 10 лет	37 (92,5)	3 (7,5)	40
старше 10 лет	3 (15,8)	16 (84,2)	19
Все дети	69 (77,5)	20 (22,5)	89

У большинства детей с нефротическим синдромом ремиссия наступала в первые 2 недели терапии, у отдельных пациентов лечение в дебюте заболевания приводило к достижению ремиссии на 3-7 неделях болезни (таблица 7.3).

Среди пациентов 1 группы (в возрасте до 3 лет) 27 детей (90%) достигли ремиссии в течение трех недель лечения. У трех пациентов в терапию были добавлены пульс-терапия метилпреднизолоном и цитостатики, что привело к достижению ремиссии в течение 5 недель еще у двух детей (6,7%). У 1 пациента (3,3%) ремиссия не была достигнута. Средний день достижения ремиссии у детей до 3 лет составил 10 дней (7; 14).

Таблица 7.3 – Сроки наступления ремиссии у детей в зависимости от возраста дебюта заболевания

Недели заболевания	до 3 лет абс. (%)	3 - 10 лет абс. (%)	старше 10 лет абс. (%)
1 – 2 недели	24 (82,8)	37 (100)	2 (66,7)
3 – 4 недели	4 (13,8)	-	-
5 – 7 недели	1 (3,4)	-	1 (33,3)
всего достигло ремиссии детей	29	37	3

Среди детей в возрасте от 3 до 10 лет на «стандартной» терапии ремиссия была достигнута у 37 детей (92,5%) в течение первых двух недель. У 3 детей (7,5%) добавление к стандартной терапии пульс-терапии метилпреднизолоном и цитостатической терапии не привело к достижению ремиссии. Средний день достижения ремиссии у пациентов 3-10 лет составил 7 дней (7; 9).

У подростков (старше 10 лет) на «стандартной» терапии ремиссия была достигнута только у двух детей (10,5%) на второй неделе заболевания, добавление пульс-терапии метилпреднизолоном привело к достижению ремиссии еще у 1 ребенка на 7 неделе лечения (5,3%). Добавление цитостатиков у остальных пациентов не привело к достижению ремиссии. Средний день достижения ремиссии у детей старше 10 лет составил 9 дней (2,5; 29). Получены достоверные отличия в сроках достижения ремиссии у детей 0-3 и 3-10 лет ($p = 0,002$).

Проведен анализ наступления ремиссии в зависимости от вида терапии в дебюте заболевания. Среди всех пациентов 68 детей получали «стандартную» терапию, ремиссия была достигнута у 66 детей (97,1%), средний день достижения ремиссии составил 8 дней (7; 10). Из 7 человек, получавших стандартную терапию в сочетании с пульс-терапией ремиссия была достигнута только у 1 ребенка на 49 день лечения (14,3%). Добавление

к «стандартной» и пульс-терапии цитостатиков проводилось у 14 пациентов, при этом ремиссия была достигнута только у 2 детей (14,3%). Полученные различия в сроках достижения ремиссии у пациентов на «стандартной» терапии и «стандартной» терапии в сочетании с пульс-терапией и цитостатиками статистически значимы ($p=0,017$).

Выявлены достоверные различия длительности наступления ремиссии на «стандартной» терапии у детей до 3 лет – 10 дней (7; 14) и детей 3 – 10 лет – 7 дней (7; 9), $p=0,006$.

Для определения индивидуального прогноза течения НС у детей с учетом возраста дебюта заболевания и проводимой терапии в период дебюта использован расчет показателей чувствительности и специфичности на основе четырехпольных таблиц сопряженности и ROC-анализа (Receiver operating characteristic). Показатель площади под кривой ROC (ROC AUC – Area under ROC) представлен в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего с вычислением 95% доверительного интервала (ДИ).

В результате ROC-анализа выявлено, что СЧНС нечасто рецидивирующий, то есть наиболее благоприятный вариант течения заболевания, наблюдался у 46 детей (51,7%), все дети получали в дебюте только «стандартную» терапию.

СЧНС часто рецидивирующий имел место у 11 детей (12,4%), из них 10 пациентов получали в дебюте «стандартную» терапию (90,9%). У одного пациента потребовалось добавление к «стандартной» терапии пульс-терапии метилпреднизолоном.

СЗНС наблюдался у 9 человек (10,1%), среди них 7 детей получали в дебюте «стандартную» терапию (77,8%) и 2 пациентов – «стандартную» терапию в сочетании с пульс-терапией и цитостатической терапией (22,2%). Чувствительность выявления СЗНС у детей с учетом возраста, получавших в дебюте только «стандартную» терапию составила 42,9%, специфичность 100%. Для пациентов, получавших в дебюте «стандартную» терапию вместе

с цитостатической терапией чувствительность выявления СЗНС также составила 100%, специфичность – 42,9%.

СРНС наблюдался у 23 детей (25,8%). У большинства пациентов этой группы в дебюте не получена ремиссия при проведении «стандартной» терапии, поэтому лечение было дополнено цитостатиками. В данную группу вошли 5 пациентов, получавших в дебюте «стандартную» терапию (21,7%), 6 – находившихся на «стандартной» терапии в сочетании с пульс-терапией (26,1%) и 12 человек, получавших в дебюте в дополнение к «стандартной» терапии пульс-терапию и цитостатическую терапию (52,2%). Чувствительность выявления СРНС у детей с учетом возраста дебюта заболевания, получавших в дебюте только «стандартную» терапию, составила 80%, специфичность – 88,9%. Для пациентов, получавших в дебюте «стандартную» терапию вместе с пульс-терапией, чувствительность выявления СРНС составила 100%, специфичность – 41,2%. Чувствительность развития СРНС у детей, получавших в дебюте «стандартную» терапию и цитостатики, составила 100%, специфичность – 27,3%.

Варианты течения нефротического синдрома у детей разных возрастных групп представлены в таблице 7.4.

Наиболее благоприятный вариант течения заболевания отмечен у детей с дебютом НС в возрасте от 3 до 10 лет, наиболее неблагоприятный – у детей подросткового возраста. Только у 1 ребенка с дебютом в возрасте старше 10 лет ремиссия достигнута на «стандартной» терапии и диагностирован СЧНС нечасто рецидивирующий, а большинство детей этой группы (84,2%) имели СРНС и требовали проведения пульс-терапии и цитостатической терапии. Отличия вида прогноза от возраста детей в период дебюта заболевания статистически значимы ($p < 0,001$).

Таблица 7.4 – **Варианты течения нефротического синдрома у детей в зависимости от возраста дебюта заболевания**

Возраст дебюта	СЧНС нечасто рецидивирующий абс. (%)	ЧРНС и СЗНС абс. (%)	СРНС абс. (%)	p
до 3 лет	12 (40,0)	14 (46,7)	4 (13,3)	<0,001
3 – 10 лет	33 (82,5)	4 (10,0)	3 (7,5)	<0,001
старше 10 лет	1 (5,3)	2 (10,5)	16 (84,2)	<0,001
все дети	46 (51,7)	20 (22,5)	23 (25,8)	

Прогноз развития разных вариантов течения НС с использованием ROC-анализа представлен на рисунке 7.2.

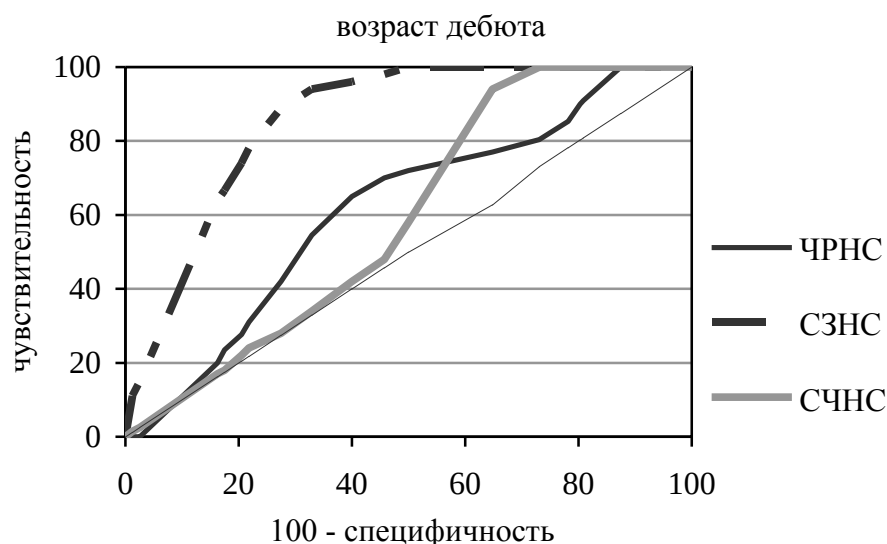


Рис. 7.2. ROC-кривые прогноза течения НС у детей разного возраста

Для выявления ЧРНС показатели чувствительности и специфичности составили 72,7 и 59,0% соответственно. Наилучший вариант ROC-кривой получен для СЗНС – чувствительность и специфичность составили 88,9 и 72,5% соответственно.

Сравнение полученных моделей различных вариантов течения нефротического синдрома представлено в таблице 7.5.

Таблица 7.5 – Анализ моделей развития неблагоприятных вариантов течения нефротического синдрома у детей с учетом возраста дебюта заболевания

Вариант течения НС	Возраст дебюта*	AUC (M±m)**	AUC 95% ДИ***	p
СЧНС нечасто рецидивирующий	≤ 9 лет	0,56±0,07	0,43 – 0,69	0,356
ЧРНС	≤ 4 года	0,62±0,09	0,44 – 0,79	0,197
СЗНС	≤ 3 года	0,85±0,05	0,6 – 0,92	<0,001
СРНС****	> 7 лет	0,92±0,07	0,79 – 1,00	<0,001

Примечания – * указан возраст, являющийся значимым для формирования соответствующего варианта течения НС (точка отсечения); ** - M – среднее значение, m – средняя ошибка средней арифметической величины; *** - ДИ – доверительный интервал; **** ROC-анализ для СРНС проведен с учетом возраста дебюта и вида терапии, для остальных вариантов течения – только с учетом возраста

Показатель AUC предназначен для сравнительного анализа нескольких моделей. Чем он больше, тем лучшей прогностической силой обладает модель. Качество модели оценивается как отличное при значениях площади под кривой 0,9-1,0, очень хорошее – 0,8-0,9, хорошее – 0,7-0,8, среднее – 0,6-0,7, неудовлетворительное – 0,5 – 0,6 [19].

Лучшей прогностической силой обладают модели для СЗНС (очень хорошее качество) и СРНС (отличное качество). Модель для ЧРНС имеет среднее качество, а для нечасто рецидивирующего варианта течения НС – неудовлетворительное.

Таким образом, нефротический синдром у детей Воронежской области чаще дебютировал в возрасте от 3 до 10 лет с развитием наиболее благоприятного течения заболевания со стероидчувствительностью и редкими рецидивами нефротического синдрома. ЧРНС и СЗНС более часто встречались у детей в первые 3 года жизни. Подростки в возрасте старше 10 лет имели наиболее высокую резистентность к стероидам, в этой возрастной группе чаще, чем у пациентов других групп, требовалось добавление пульс-

терапии метилпреднизолоном и цитостатической терапии. Добавление в дебюте заболевания к «стандартной» терапии пульс-терапии метилпреднизолоном и цитостатической терапии не оказывало значимого влияния на достижение ремиссии и отдаленный прогноз НС.

Прогнозирование течения НС в зависимости от возраста дебюта заболевания позволяет оценить риск развития осложнений ГКС и в ранние сроки назначить цитостатическую терапию.

7.2. Побочные эффекты глюкокортикостероидной терапии нефротического синдрома у детей

Анализ неблагоприятных побочных эффектов терапии ГКС проведен у 31 пациента со стероидчувствительным нефротическим синдромом. Связь наблюдаемых побочных реакций с приемом кортикостероидов изучена в группах пациентов (см. раздел 6.2), получавших ГКС терапию в течение 6 месяцев, предшествующих обследованию (группа 1), и не получавших ГКС 6 месяцев и более (группа 2).

Оценку побочных эффектов фармакотерапии ГКС у пациентов проводили в период всех госпитализаций. С целью оценки нежелательных побочных реакций учитывали жалобы пациентов, наличие признаков кушингоидного синдрома, результаты измерения артериального давления, данные общеклинического и биохимического анализов крови, анализов мочи, результаты ультразвукового исследования почек, органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопии, осмотр офтальмолога. Оценивали изменения общего состояния, отклонения от нормальных величин показателей физического развития и данных лабораторных и инструментальных методов обследования, возникающие у пациентов в период проведения терапии ГКС и наблюдавшиеся в период после ее окончания. До назначения ГКС дети не имели патологии со стороны желудочно-кишечного тракта, не страдали ожирением, артериальное давление не превышало 90 перцентиля возрастных

нормативов, не было патологических сдвигов лабораторных и инструментальных показателей. У пациентов, данные которых были включены в исследование, не было выявлено других заболеваний, и они не принимали других медикаментов, которые могли быть причиной наблюдаемых состояний. Большинство детей имели несколько госпитализаций по поводу нефротического синдрома, для оценки исходов заболевания использовали данные последней госпитализации пациента. Доза ГКС (преднизолона), получаемая пациентами разных групп к моменту госпитализации представлена в таблице 7.6.

Таблица 7.6 – Глюкокортикоидная терапия у пациентов с разными вариантами стероидчувствительного нефротического синдрома

Группы детей	Длительность приема ГКС, сутки	Кумулятивная доза		
		мг	мг/кг	мг/кг/сут
1-я группа – получали ГКС в течение предыдущих 6 месяцев				
СЧНС (n=18)	485 (221; 660)	6925 (4080; 9784)	240 (199; 315)*	0,6 (0,4; 0,9)
– нечасто рецидивирующий (n=11)	348 (182; 527,5)	4245 (3805; 7573)	210 (176; 237)**	0,7 (0,5; 0,9)
– ЧРНС и СЗНС (n=7)	630 (517; 700)	7315 (6978; 10498)	328 (290; 411)**	0,5 (0,4; 0,8)
2-я группа – не получали ГКС ≥ 6 месяцев				
СЧНС (n=13)	300 (180; 365)	4715 (2835; 6295)	145 (102; 181)*	0,6 (0,4; 0,8)
– нечасто рецидивирующий (n=13)	300 (180; 365)	4715 (2835; 6295)	145 (102; 181)*	0,6 (0,4; 0,8)
– ЧРНС и СЗНС	-	-	-	-

Примечание – * p=0,001, ** p=0,004 – результаты сравнения 1-й и 2-й групп и пациентов с разными вариантами течения СЧНС внутри 1-й группы соответственно

Дети с нечасто рецидивирующим НС из 1-й и 2-й групп получили меньшую кумулятивную дозу преднизолона и имели меньшую длительность приема ГКС, чем пациенты с частыми рецидивами и стероидзависимостью.

Неблагоприятные побочные реакции (НПР) кортикостероидной терапии отмечались у 17 детей из 1-й группы (94,4%) и у 2 детей из 2-й группы (15,4%). У всех пациентов 1-й группы наблюдалось несколько НПР, двое детей 2-й группы имели только по одному заболеванию, которое могло быть связано с приемом кортикостероидов.

Структура побочных реакций кортикостероидной терапии у детей 1-й и 2-й групп представлена в таблице 7.7.

Таблица 7.7 – Частота встречаемости неблагоприятных побочных реакций терапии ГКС у детей 1-й и 2-й групп*

Показатели	1-я группа, абс. (%)	2-я группа, абс. (%)
Избыток массы тела и ожирение**	14 (78)	-
Реактивный панкреатит	13 (72)	-
Лейкемоидные реакции	12 (67)	-
Поражение печени	9 (50)	-
Кушингоидный синдром	8 (44)	-
Хронический гастродуоденит	6 (33)	2 (15)
Гипергликемия	2 (11)	-
Артериальная гипертензия	1 (6)	-
Инфекции	1 (6)	-
Всего	17 (94)	2 (15)

Примечание – * для сравнительного анализа показателей физического развития у детей 1-й и 2-й групп использовали данные одной госпитализации – на фоне приема максимальной дозы ГКС (1-я группа) и в период наиболее длительной ремиссии заболевания (2-я группа).

** Избыток массы тела диагностировали в случаях, когда величина стандартного отклонения ИМТ от нормативных значений составляла от +1 до +2, ожирение – более +2 [110].

У детей 1-й группы наиболее часто отмечались избыток массы тела и ожирение – как самостоятельное осложнение ГКС терапии или проявление кушингоидного синдрома. У двух детей наблюдали прибавку массы тела, не выходящую за границы нормальных значений для данного возраста и пола. Кушингоидный синдром диагностировали в случаях отложения подкожно-жировой клетчатки по кушингоидному типу (в области лица, шеи, живота), истончении конечностей, изменений кожи, появлении стрий.

Не было выявлено детей с ростом низким и ниже среднего (Z-оценки длины тела менее -2). У 2 пациентов 1-й группы при повторных госпитализациях в период лечения обострения НС, отмечалось уменьшение Z-оценок длины тела, не выходящее за пределы нормальных значений для данного возраста и пола. При продолжении наблюдения происходило восстановление значений Z-оценок длины тела до прежних величин.

Лейкемоидные реакции (выраженный лейкоцитоз с увеличением содержания нейтрофильных лейкоцитов) наблюдались у 12 детей 1-й группы в период приема максимальной дозы преднизолона.

Кортикостероидная терапия у наших пациентов часто вызывала изменения со стороны желудочно-кишечного тракта – у 13 детей отмечались проявления реактивного панкреатита, в том числе у 2-х пациентов – клиника обострения панкреатита с болевым синдромом, повышением амилазы сыворотки крови. У 6 детей 1-й группы (33,3%) отмечались обострения хронического гастродуоденита, у одного ребенка выявлены эрозии желудка. Поражения печени имели 9 детей (50%), наблюдались диффузные изменения в печени при проведении ультразвукового исследования, повышение трансаминаз в сыворотке крови.

Реже всего в период госпитализаций в стационаре отмечались нарушения углеводного обмена (2 детей, 11%), артериальная гипертензия и присоединение инфекций (по одному пациенту, 6%).

Среди детей 1-й группы с разными вариантами течения СЧНС НПР ГКС терапии встречались с разной частотой (таблица 7.8).

Таблица 7.8 – Частота встречаемости неблагоприятных побочных реакций ГКС терапии у пациентов 1-й группы с разными вариантами течения нефротического синдрома

НПР	СЧНС нечасто рецидивирующий, абс. (%)	ЧРНС и СЗНС, абс. (%)	p
Избыток массы тела и ожирение	9 (82)	5 (71)	0,854
Кушингоидный синдром	4 (36)	4 (57)	0,921
Лейкемоидные реакции	7 (64)	5 (71)	0,819
Реактивный панкреатит	9 (82)	4 (57)	0,932
Хронический гастродуоденит	4 (36)	2 (29)	0,808
Поражение печени	6 (55)	3 (43)	0,888
Артериальная гипертензия	0	1 (14)	0,870
Гипергликемия	1 (9)	1 (14)	0,648
Инфекции	1 (9)	0	0,779

Среди детей с нечасто рецидивирующим нефротическим синдромом несколько чаще отмечались ожирение и избыток массы тела, реактивный панкреатит, хронический гастродуоденит и поражение печени. В отличие от них, у пациентов с ЧРНС и СЗНС чаще развивались артериальная гипертензия и кушингоидный синдром. Статистически достоверных различий между группами не получено.

Таким образом, глюкокортикостероидная терапия нефротического синдрома у детей приводила к развитию большого числа побочных эффектов. У пациентов, получающих ГКС в течение предыдущих 6 месяцев, отмечались неблагоприятные побочные реакции, среди которых чаще всего встречались ожирение и избыток массы тела (78%), реактивный панкреатит (72%), лейкемоидные реакции (67%), поражение печени (50%), кушингоидный синдром (44%). По окончании кортикостероидной терапии (6 месяцев и более) у 15% детей наблюдались проявления хронического

гастродуоденита, которые могли быть отдаленными побочными реакциями ГКС терапии.

7.3. Раннее выявление осложнений глюкокортикостероидной терапии при нефротическом синдроме у детей

Побочные эффекты ГКС терапии зависят как от дозы и длительности лечения, так и от индивидуальной чувствительности пациента. Их можно классифицировать в зависимости от влияния кортикостероидов на различные системы организма – центральную нервную систему, эндокринную, сердечно-сосудистую, желудочно-кишечный тракт, иммунитет и т.д. [101]. Изучено влияние различных схем ГКС терапии на частоту выявления НПР [250], но нет интегральных показателей, позволяющих выявить проявления побочного влияния кортикостероидов на метаболические процессы в организме на ранних стадиях фармакотерапии.

Для раннего выявления проявлений побочного действия кортикостероидной терапии отобраны показатели, изменяющиеся у пациентов с нефротическим синдромом на фоне лечения. Использовались данные обследования 58 пациентов с нефротическим синдромом, находившихся на лечении в БУЗ ВО Воронежская областная детская клиническая больница №1, в возрасте от 1 года до 18 лет в 2011-2014 гг. В качестве контрольной группы в 2012 – 2014 гг. обследовано 118 здоровых детей на базе БУЗ ВО ВГП №10 Детская поликлиника №3 и БУЗ ВО Воронежская областная детская клиническая больница №1.

Всем детям проводили измерения длины и массы тела с вычислением индекса массы тела (ИМТ) по формуле. Рассчитывали значения Z-оценок ИМТ с использованием программы ВОЗ ANTHRO Plus и референсных значений ИМТ для возраста для детей от рождения до 5 лет и от 5 до 19 лет [331, 332, 335]. Выполняли биохимический анализ крови с исследованием уровня глюкозы и амилазы в сыворотке крови. Всем детям проводили

клинический анализ крови с исследованием общего числа лейкоцитов, процентного содержания нейтрофилов и моноцитов в периферической крови. При расчете процентного содержания нейтрофилов учитывали все формы нейтрофильных лейкоцитов, определяемые у ребенка (метамиелоциты, миелоциты, юные, палочкоядерные, сегментоядерные нейтрофилы).

Дети с нефротическим синдромом получали длительную терапию высокими дозами кортикостероидных препаратов. Определение метаболических и клинических параметров у пациентов проводились неоднократно в разные периоды заболевания: в период дебюта или рецидива, до начала приема кортикостероидов, еженедельно на фоне их приема, в период ремиссии и после отмены кортикостероидных препаратов. Среди наблюдаемых пациентов с нефротическим синдромом были дети с проявлениями НПР при терапии кортикостероидами.

В результате проведенных исследований предложены способы раннего выявления побочного действия кортикостероидов на различные виды обмена веществ и лейкоциты периферической крови при нефротическом синдроме у детей для своевременной фармакологической коррекции неблагоприятных побочных реакций кортикостероидов.

Для раннего выявления метаболических проявлений побочного действия кортикостероидной терапии были отобраны показатели, изменяющиеся у пациентов с нефротическим синдромом на фоне лечения и характеризующие различные метаболические процессы в организме: индекс массы тела, глюкоза и амилаза сыворотки крови. Индекс массы тела был одним из наиболее часто меняющихся показателей у детей. Значения глюкозы и амилазы сыворотки крови выходили за пределы нормы только у отдельных пациентов (таблица 7.8), но у 7 детей на фоне продолжающейся терапии ГКС отмечался рост данных показателей.

Пределы изменений исследуемых показателей, полученные у здоровых детей и пациентов с нефротическим синдромом, представлены в таблице 7.9.

Таблица 7.9 – Пределы изменений метаболических показателей у здоровых детей и пациентов с нефротическим синдромом

Показатель	Здоровые дети		Пациенты с нефротическим синдромом				Значения изучаемых показателей	
			нет НПР ГКС		есть НПР ГКС			
	Min*	Max*	Min*	Max*	Min*	Max*	Amin**	Amax**
Z-оценка ИМТ, усл. ед.	-2	2	-3,4	2,4	2,5	5,6	-3,4	5,6
глюкоза, ммоль/л	3,5	5,1	3,2	5,4	5,4	6,6	3,2	6,6
амилаза, Е/л	32	52	34	68	72	146	32	146

Примечания – * минимальные и максимальные значения изучаемых показателей, полученные при обследовании здоровых детей и пациентов с НС;
 ** пределы изменений исследуемых показателей.

На основе выбранных показателей разработан новый диагностический критерий – индекс метаболических реакций (ИМР), основанный на расчете индекса массы тела (ИМТ), определении в сыворотке крови концентрации глюкозы (Гл) и амилазы (Ам) с последующим расчетом коэффициента модификации для каждого из определяемых показателей по формуле (7.1):

$$M_i = 30 \times \frac{A_i - A_{min}}{A_{max} - A_{min}} \quad (7.1),$$

где M_i – коэффициент модификации исследуемого показателя,

A_i – значение показателя у пациента: индекс массы тела ($A_{имт}$), глюкоза ($A_{гл}$), амилаза ($A_{ам}$),

A_{max} и A_{min} – пределы изменений исследуемого показателя, полученные при обследовании здоровых детей и пациентов с нефротическим синдромом (таблица 7.9).

С помощью формулы (7.1) исследуемые показатели приводили к единой шкале измерений от 1 до 30, позволяющей дифференцированно оценивать и сравнивать степени отклонения изучаемых величин. В результате преобразований получали коэффициенты модификации

исследуемых показателей: Мимт – индекса массы тела (7.2), Мгл – глюкозы (7.3), Мам – амилазы (7.4).

$$M_{\text{ИМТ}} = 30 \times \frac{A_{\text{ИМТ}} - A_{\text{min}}}{A_{\text{max}} - A_{\text{min}}} = 30 \times \frac{A_{\text{ИМТ}} - (-3,4)}{5,6 - (-3,4)} = (A_{\text{ИМТ}} + 3,4) \times 3,3 \quad (7.2)$$

$$M_{\text{ГЛ}} = 30 \times \frac{A_{\text{ГЛ}} - A_{\text{min}}}{A_{\text{max}} - A_{\text{min}}} = 30 \times \frac{A_{\text{ГЛ}} - 3,2}{6,6 - 3,2} = (A_{\text{ГЛ}} - 3,2) \times 8,8 \quad (7.3)$$

$$M_{\text{АМ}} = 30 \times \frac{A_{\text{АМ}} - A_{\text{min}}}{A_{\text{max}} - A_{\text{min}}} = 30 \times \frac{A_{\text{АМ}} - 32}{146 - 32} = (A_{\text{АМ}} - 32) \times 0,3 \quad (7.4)$$

с последующим расчетом индекса метаболических реакций (ИМР) по формуле (7.5):

$$\text{ИМР} = \frac{M_{\text{ИМТ}} + M_{\text{ГЛ}} + M_{\text{АМ}}}{3} \quad (7.5).$$

С использованием предлагаемого интегрального индекса метаболических реакций (ИМР) в 2012 – 2014 гг. обследовано 118 здоровых детей и 40 пациентов с нефротическим синдромом в возрасте от 1 года до 18 лет. Результаты проведенных исследований по расчету коэффициентов модификации и интегрального индекса у здоровых детей и пациентов с нефротическим синдромом представлены в таблице 7.10.

Таблица 7.10 – Значения коэффициентов модификации и ИМР у здоровых детей и пациентов с нефротическим синдромом

Показатели	Здоровые дети	Пациенты с НС	
		нет НПР ГКС	есть НПР ГКС
Мимт	4,6 – 17,8	0 – 19,1	19,5 – 29,7
Мгл	2,6 – 16,7	0 – 19,4	20,2 – 29,9
Мам	0 – 6,0	0,6 – 10,8	12,0 – 34,2
ИМР	2,6 – 12,4	3,8 – 14,4	14,5 – 23,5

Примечание – представлены минимальные и максимальные значения для каждого показателя

Установлено, что изучаемые показатели изменялись у пациентов с НС на фоне приема ГКС. На 5-6 неделе терапии у ряда пациентов возникали изменения метаболических показателей, указывающие на побочное действие кортикостероидов на обмен веществ.

Повышение интегрального ИМР у большинства детей происходило раньше появления жалоб и клинических проявлений, что позволило использовать данный способ для раннего выявления проявлений побочного действия кортикостероидов при нефротическом синдроме.

В результате проведенных исследований установлено, что у здоровых детей и пациентов, не имеющих проявлений НПР кортикостероидных препаратов, $ИМР < 14,5$ ед. Если значения индекса превышали указанные границы, необходима фармакологическая коррекция неблагоприятного побочного действия кортикостероидных препаратов. При регулярном расчете индекса у пациентов с нефротическим синдромом динамика значений интегрального показателя позволяла контролировать безопасность фармакотерапии при изменении дозы кортикостероидов либо на фоне корригирующей терапии.

Полученный интегральный показатель использовался нами для диагностики начальных проявлений побочного действия ГКС.

Клинический случай 1:

Мальчик С.А., 6 лет, обследован в ходе диспансеризации перед оформлением в школу. Диагноз: здоров. При обследовании жалоб не предъявляет. Результаты расчета коэффициентов и интегрального индекса на основе показателей биохимического анализа крови, индекса массы тела представлены в таблице 7.11.

Таблица 7.11 – Результаты обследования мальчика С.А.

Показатели	Коэффициенты модификации показателей	Интегральный индекс
Длина тела – 120 см, масса тела – 22 кг, ИМТ – 15,3 Z-оценка ИМТ – -0,15	Мимт – 10,7	ИМР – 7,5
Глюкоза – 4,2 ммоль/л	Мгл – 8,8	
Амилаза – 42 Е/л	Мам – 3,0	

Расчетный интегральный индекс при обследовании мальчика С.А. составил 7,5 ед. (ИМР < 14,5 ед.), что подтвердило заключение о хорошем состоянии здоровья.

Клинический случай 2:

Мальчик Ж.И., 7 лет. Диагноз: Нефротический синдром, стероидчувствительный вариант, давность заболевания 2 месяца, период ремиссии. Сохранная функция почек. Получал терапию кортикостероидами (преднизолон) в дозе 60 мг/м² поверхности тела в течение 6 недель. Исследования проведены перед переводом на альтернирующий режим терапии. При обследовании жалоб не предъявляет. Результаты расчета коэффициентов и ИМР на основе показателей биохимического анализа крови, индекса массы тела представлены в таблице 7.12.

Расчетный интегральный индекс при обследовании мальчика Ж.И. составил 23,1 ед. (ИМР >14,5 ед.), что указывает на побочное действие кортикостероидов на обмен веществ, требует назначения фармакологической коррекции и динамического контроля указанных показателей на фоне продолжающейся терапии кортикостероидами.

Таблица 7.12 – Результаты обследования мальчика Ж.И.

Показатели	Коэффициенты модификации показателей	Интегральный индекс
Длина тела – 129 см, масса тела – 35 кг, ИМТ – 21,0 Z-оценка ИМТ – 2,5	Мимт – 19,5	ИМР – 23,1
Глюкоза – 5,6 ммоль/л	Мгл – 21,1	
Амилаза – 128 Е/л	Мам – 28,8	

Клинический случай 3:

Пациент Л.В., 3 года. Диагноз: Нефротический синдром, стероидчувствительный вариант, дебют заболевания. Нарушение функции фильтрации - гиперфильтрация. Получал терапию кортикостероидами (преднизолон) в дозе 60 мг/м² поверхности тела (50 мг/сутки) в течение 6 недель. Исследования проведены перед началом приема преднизолона и через 2 и 6 недель от начала кортикостероидной терапии. При обследовании через 2 недели жалоб не предъявляет, через 6 недель – выражены признаки медикаментозного кушингоидного синдрома. Результаты расчета коэффициентов и ИМР на основе показателей биохимического анализа крови, индекса массы тела представлены в таблице 7.13.

Расчетный интегральный индекс при обследовании мальчика Л.В. до начала терапии ГКС не выходил за пределы справочных значений, полученных при обследовании здоровых детей: ИМР – 7,4 ед. (ИМР <14,5 ед.). После 2 недель терапии кортикостероидами значение индекса выросло (ИМР – 18,3 ед.). Полученные изменения выявлены в ранние сроки терапии, до клинических проявлений неблагоприятного побочного действия кортикостероидов.

Таблица 7.13 – Результаты обследования мальчика Л.В.

Показатели	Коэффициенты модификации показателей	Интегральный индекс
До начала терапии кортикостероидами		
Длина тела – 106 см, масса тела – 19 кг, ИМТ – 16,9 Z-оценка ИМТ – 1,03	Мимт – 14,6	ИМР – 7,4
Глюкоза – 3,8 ммоль/л	Мгл – 5,3	
Амилаза – 40 Е/л	Мам – 2,4	
После 2 недель терапии кортикостероидами		
Длина тела – 106 см, масса тела – 20 кг, ИМТ – 17,8 Z-оценка ИМТ – 1,65	Мимт – 16,7	ИМР – 18,3
Глюкоза – 5,8 ммоль/л	Мгл – 22,9	
Амилаза – 83 Е/л	Мам – 15,3	
После 6 недель терапии кортикостероидами		
Длина тела – 106 см, масса тела – 23 кг, ИМТ – 20,5 Z-оценка ИМТ – 3,09	Мимт – 21,4	ИМР – 16,4
Глюкоза – 5,0 ммоль/л	Мгл – 15,8	
Амилаза – 72 Е/л	Мам – 12,0	

На фоне корригирующей терапии при дальнейшем динамическом наблюдении у мальчика отмечено снижение интегрального индекса, после 6 недель терапии ИМР – 16,4 ед., что указывает на уменьшение неблагоприятного действия кортикостероидных препаратов.

Использование интегрального индекса помогает выявлять ранние нарушения метаболических показателей у пациентов с нефротическим синдромом на фоне терапии кортикостероидами и своевременно проводить их индивидуальную фармакологическую коррекцию.

В качестве лечебных мероприятий возможно использование диеты, назначаемой при эрозивно-язвенных заболеваниях желудка, поджелудочной

железы, печени; назначение ингибиторов протонной помпы (омепразол детям с 2-х лет, эзомепразол – с 1 года); антацидов (алюминия фосфат); ферментов поджелудочной железы (панкреатин).

Длительный прием высоких доз глюкокортикостероидов внутрь приводит к изменениям в общем анализе крови - отмечается снижение лимфоцитов, эозинофилов, базофилов с одновременным развитием нейтрофильного лейкоцитоза, сохраняющееся в течение 1-4 недель. На основании анализа показателей общего анализа крови, изменяющихся у детей с нефротическим синдромом при приеме кортикостероидов, предложен диагностический критерий – лейкоцитарно-моноцитарный индекс (ЛМИ) или индекс иммунологических реакций, позволяющий выявлять ранние признаки изменений в общем анализе крови на фоне ГКС терапии.

Пределы изменений исследуемых клинических показателей, полученные у здоровых детей и пациентов с НС, представлены в таблице 7.14.

Таблица 7.14 – Пределы изменений клинических показателей у здоровых детей и пациентов с НС

Показатель	Здоровые дети		Пациенты с НС				Пределы изменений показателей	
			нет НПР ГКС		есть НПР ГКС			
	Min*	Max*	Min*	Max*	Min*	Max*	Amin**	Amax**
лейкоциты, ·10 ⁹ /л	4,0	10,3	3,5	10,5	11,0	31,5	3,5	31,5
нейтрофилы, %	21	63	19	62	44	84	19	84
моноциты, %	2	8	3	7	7	17	2	17

Примечание – * минимальные и максимальные значения изучаемых показателей, полученные при обследовании здоровых детей и пациентов с НС;

** - минимальный и максимальный предел изменения изучаемых показателей

Разработан новый диагностический критерий – лейкоцитарно-моноцитарный индекс (ЛМИ) или индекс иммунологических реакций, основанный на определении уровня лейкоцитов периферической крови

(Лейк), процентного содержания нейтрофилов (Нейт), моноцитов (Мон) крови с последующим расчетом коэффициента модификации для каждого из определяемых показателей по формуле (7.1). В результате преобразований получали коэффициенты модификации исследуемых показателей (Млейк – лейкоцитов, Мнейт – нейтрофилов, Ммон – моноцитов):

$$M_{\text{ЛЕЙК}} = 30 \times \frac{A_{\text{ЛЕЙК}} - A_{\min}}{A_{\max} - A_{\min}} = 30 \times \frac{A_{\text{ЛЕЙК}} - 3,5}{31,5 - 3,5} = (A_{\text{ЛЕЙК}} - 3,5) \times 1,1 \quad (7.6)$$

$$M_{\text{НЕЙТ}} = 30 \times \frac{A_{\text{НЕЙТ}} - A_{\min}}{A_{\max} - A_{\min}} = 30 \times \frac{A_{\text{НЕЙТ}} - 19}{84 - 19} = (A_{\text{НЕЙТ}} - 19) \times 0,5 \quad (7.7)$$

$$M_{\text{МОН}} = 30 \times \frac{A_{\text{МОН}} - A_{\min}}{A_{\max} - A_{\min}} = 30 \times \frac{A_{\text{МОН}} - 2}{17 - 2} = (A_{\text{МОН}} - 2) \times 2 \quad (7.8)$$

с последующим расчетом лейкоцитарно-моноцитарного индекса (ЛМИ) по формуле (7.9):

$$\text{ЛМИ} = \frac{M_{\text{ЛЕЙК}} + M_{\text{НЕЙТ}} + M_{\text{МОН}}}{3} \quad (7.9)$$

С использованием предлагаемого интегрального лейкоцитарно-моноцитарного индекса (ЛМИ) в 2012–2014 гг. обследовано 118 здоровых детей и 58 пациентов с нефротическим синдромом в возрасте от 1 года до 18 лет. Результаты проведенных исследований по расчету коэффициентов модификации и интегрального индекса у здоровых детей и пациентов с нефротическим синдромом представлены в таблице 7.15.

Установлено, что изучаемые клинические показатели изменялись у пациентов с НС на фоне приема ГКС. На 2-4 неделе от начала ежедневного приема преднизолонa в дозе 60 мг/м² у части пациентов появлялись отклонения показателей общего анализа крови, сопровождающиеся увеличением индекса иммунологических реакций (ИИР), что свидетельствовало о неблагоприятном побочном влиянии ГКС на состав лейкоцитов периферической крови.

Таблица 7.15 – Значения коэффициентов модификации клинических показателей и интегрального индекса у здоровых детей и пациентов с нефротическим синдромом

Показатели	Здоровые дети	Пациенты с НС	
		нет НПР ГКС	есть НПР ГКС
Млейк	0,6 – 7,5	0 – 7,7	8,3 – 30,8
Мнейт	1,0 – 22,0	0 – 21,5	12,5 – 32,5
Ммон	0 – 12,0	2 – 10,0	10,0 – 30,0
ИИР	5,8 – 11,1	4,5 – 11,4	12,0 – 23,5

Примечание: – представлены минимальные и максимальные значения для каждого показателя

Повышение интегрального ЛМИ у большинства детей происходило на начальных этапах терапии, что позволяет использовать предлагаемый способ для раннего выявления побочного действия ГКС при НС.

На основании проведенных исследований установлено, что у здоровых детей и пациентов, не имеющих проявлений НПР кортикостероидных препаратов, ЛМИ < 12,0 ед. В случае нахождения индекса за указанными границами необходимо динамическое наблюдение за пациентами. При регулярном расчете индекса у пациентов с НС динамика значений интегрального показателя позволяет контролировать безопасность фармакотерапии при изменении дозы кортикостероидов либо на фоне корригирующей терапии.

Клинический случай 1:

Мальчик С.А., 6 лет, обследован в ходе диспансеризации перед оформлением в школу. Диагноз: здоров. При обследовании жалоб не предъявляет. Результаты расчета коэффициентов и интегрального индекса на основе показателей клинического анализа крови представлены в таблице 7.16.

Таблица 7.16 – Результаты обследования мальчика С.А.

Показатели	Коэффициенты модификации показателей	Интегральный индекс
Лейкоциты – $4,7 \cdot 10^9/\text{л}$	Млейк – 1,3	ЛМИ – 7,1
палочкоядерные нейтрофилы – 1 % сегментоядерные нейтрофилы – 46% Нейтрофилы всего – 47%	Мнейт – 14,0	
Моноциты – 5%	Ммон – 6,0	

Расчетный интегральный индекс при обследовании мальчика С.А. составил 7,1 ед. (ЛМИ <12 ед.), что подтвердило заключение о хорошем состоянии здоровья.

Клинический случай 2:

Мальчик Ж.И., 7 лет. Диагноз: Нефротический синдром, стероидчувствительный вариант, давность заболевания 2 месяца, период ремиссии. Сохранная функция почек. Получал терапию кортикостероидами (преднизолон) в дозе 60 мг/м^2 поверхности тела в течение 6 недель. Исследования проведены перед переводом на альтернирующий режим терапии. При обследовании жалоб не предъявляет. Результаты расчета коэффициентов на основе показателей клинического анализа крови представлены в таблице 7.17.

Таблица 7.17 – Результаты обследования мальчика Ж.И.

Показатели	Коэффициенты модификации показателей	Интегральный индекс
Лейкоциты – $22,0 \cdot 10^9/\text{л}$	Млейк – 20,4	ЛМИ – 20,8
палочкоядерные нейтрофилы – 2 % сегментоядерные нейтрофилы – 61% Нейтрофилы всего – 63%	Мнейт – 22,0	
Моноциты – 12%	Ммон – 20,0	

Расчетный интегральный индекс при обследовании мальчика Ж.И. составил 20,8 ед. (ЛМИ >12 ед.), что указывает на побочное действие кортикостероидов и требует динамического контроля указанных показателей на фоне продолжающейся терапии кортикостероидами.

Клинический случай 3:

Мальчик Л.В., 3 года. Диагноз: Нефротический синдром, стероидчувствительный вариант, дебют заболевания. Нарушение функции фильтрации - гиперфильтрация. Получал терапию кортикостероидами (преднизолон) в дозе 60 мг/м² поверхности тела (50 мг/сутки) в течение 6 недель. Исследования проведены перед началом приема преднизолона и через 2 и 6 недель от начала кортикостероидной терапии. Результаты расчета коэффициентов на основе показателей клинического анализа крови представлены в таблице 7.18.

Таблица 7.18 – Результаты обследования мальчика Л.В.

Показатели	Коэффициенты модификации показателей	Интегральные индексы
До начала терапии кортикостероидами		
Лейкоциты – $9,3 \cdot 10^9/\text{л}$	Млейк – 6,4	ЛМИ – 9,3
Нейтрофилы – 42%	Мнейт – 11,5	
Моноциты – 7%	Ммон – 10,0	
После 2 недель терапии кортикостероидами		
Лейкоциты – $26,9 \cdot 10^9/\text{л}$	Млейк – 25,7	ЛМИ – 21,1
Нейтрофилы – 62%	Мнейт – 21,5	
Моноциты – 10%	Ммон – 16,0	
После 6 недель терапии кортикостероидами		
Лейкоциты – $16,2 \cdot 10^9/\text{л}$	Млейк – 14,0	ЛМИ – 13,5
Нейтрофилы – 48%	Мнейт – 14,5	
Моноциты – 8%	Ммон – 12,0	

Расчетные интегральные индексы при обследовании мальчика Л.В. до начала терапии кортикостероидами не выходили за пределы справочных значений, полученных при обследовании здоровых детей: ЛМИ – 9,3 ед. (ЛМИ < 12 ед.). После 2 недель терапии кортикостероидами значение индекса выросло (ЛМИ – 21,1 ед.). При дальнейшем динамическом наблюдении у мальчика отмечено снижение интегрального индекса, после 6 недель терапии ЛМИ – 13,5 ед., что указывает на уменьшение неблагоприятного действия кортикостероидных препаратов.

Использование предлагаемых индексов позволит выявить ранние проявления побочного действия ГКС у пациентов с НС и своевременно проводить их индивидуальную фармакологическую коррекцию, включающую тщательный контроль за возможным развитием инфекционных осложнений, своевременное назначение противомикробных, противовирусных или противогрибковых препаратов.

В результате проведенных исследований установлено, что структура неблагоприятных побочных реакций фармакотерапии ГКС в детском возрасте отличается от взрослых пациентов. Важно выявлять НПР терапии на ранних этапах, осуществлять динамическое наблюдение за пациентами и своевременно проводить профилактику и фармакологическую коррекцию НПР.

На основе данных Цыгина А.Н. и соавт. [61] и с учетом частоты встречаемости НПР ГКС терапии предложен план наблюдения за пациентами с НС, получающими системную терапию ГКС (преднизолон) в высоких дозах. Мероприятия, направленные на выявление возможных побочных эффектов, необходимо проводить всем пациентам, длительно получающим кортикостероидную терапию в высоких дозах (таблица 7.19).

Таблица 7.19 – План наблюдения за пациентами на глюкокортикоидной терапии (суточная доза преднизолона $\geq 0,5$ мг/кг)

Контролируемые параметры	Кратность проведения
Масса тела	еженедельно
Длина тела	1 раз в 6 месяцев
Артериальное давление	ежедневно
Общий анализ крови	1 раз в 10 – 14 дней
Глюкоза крови	1 раз в 10 – 14 дней
Амилаза крови	1 раз в 10 -1 4 дней
Функциональные пробы печени	1 раз в 10 -1 4 дней
Фиброэзофагогастродуоденоскопия	через месяц от начала лечения, далее 1 раз в 6 месяцев
Контроль за развитием инфекционных осложнений	постоянно

Резюме

Основной терапией стероидчувствительного нефротического синдрома у детей остается системная глюкокортикостероидная терапия, которая у большинства пациентов приводит к ремиссии, но сопровождается развитием неблагоприятных побочных реакций. В проведенном исследовании у пациентов с нефротическим синдромом наиболее часто встречались избыток массы тела и ожирение, кушингоидный синдром, поражение желудочно-кишечного тракта и лейкомоидные реакции. Большинство реакций, в том числе и избыток массы тела, купировались после отмены стероидной терапии. Необходимо динамическое наблюдение за пациентами на глюкокортикоидной терапии с расчетом новых предложенных интегральных показателей для раннего выявления возможных осложнений.

ГЛАВА 8. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

8.1. Обсуждение результатов исследований физического развития здоровых детей Воронежской области

Выполненные в ходе диссертационной работы исследования подтвердили важность регулярной разработки региональных справочных материалов физического развития детей и подростков [7, 37]. В 2011–2014 гг. изучены основные показатели физического развития детей Воронежской области и разработаны региональные справочные нормативы, которые внедрены в практическое здравоохранение. Предыдущие исследования, проводимые по аналогичной методике, были выполнены в нашем регионе в 1997-1999 гг. [75].

Сравнительный анализ полученных региональных справочных материалов физического развития со стандартами ВОЗ позволяет определить место каждого из возможных методов оценки физического развития детей. Стандарты ВОЗ, особенно разработанные для детей раннего возраста, являются эталоном, показывающим, как должны развиваться дети в оптимальных условиях, без учета социально-экономических, расовых и других особенностей [100, 338]. Региональные (локальные) нормативы служат непосредственным инструментом оценки развития отдельно взятого ребенка, проживающего в конкретных условиях среды, не всегда благоприятной для его роста и развития [7, 37]. Если бы за основу в оценке состояния здоровья детей, проживающих в Воронежской области, 10–15 лет назад были взяты показатели, аналогичные стандартам ВОЗ, то большое число детей имели отклонения в физическом развитии, тогда как по региональным нормативам все они соответствовали справочным данным.

Популяционные исследования, проводимые в других странах, показывают отличия региональных нормативов от международных стандартов [79, 206, 226, 228, 240, 340]. Так, изучение физического развития итальянских детей показало отличия от диаграмм США (2000 CDC) и

Великобритании (UK90) – значения ИМТ у итальянских детей были выше, а кривые роста отличались в значениях 97 центиля от американских детей [178, 244, 245].

Показатели физического развития детей Воронежской области на современном этапе в большей степени соответствовали стандартным показателям ВОЗ, чем в прошлых исследованиях. Если 15 лет назад показатели роста детей Воронежской области значительно отставали от должных величин, то сейчас они достигли их и превысили, т.е. дети, проживающие в Воронежской области в 2011–2014 гг., в среднем имели более высокие значения длины тела по сравнению со стандартными показателями ВОЗ. При этом они имели и более высокие параметры массы тела. Тенденция к увеличению массы тела у современных детей является отражением общемирового роста избыточной массы тела, как у детей, так и у взрослых [43, 66, 109, 325]. Но величина ИМТ, интегрального показателя, оценивающего соответствие массы тела имеющемуся росту, у наших детей в 2011-2014 гг. была ближе к стандартным показателям. ИМТ является основным параметром в диагностике избыточной массы тела и ожирения, как у детей, так и у взрослых [52, 110].

Стандарты ВОЗ для детей от рождения до 5 лет разрабатывались в 1997–2003 гг., т.е. в тот период, когда проводились предыдущие исследования по оценке физического развития детей (1997-1999 гг.), проживающих в г. Воронеже и Воронежской области. Но региональные справочные показатели физического развития детей Воронежской области 1997-1999 гг. имели выраженные отличия от стандартов ВОЗ, разрабатываемых в тот же временной период. Возможно, одной из причин полученных отклонений является зависимость физического развития от социально-экономических факторов, образа жизни [77, 90, 96]. Эксперты ВОЗ отбирали детей, которые росли в оптимальных условиях, максимально способствующих росту и развитию ребенка [100, 185]. При составлении

региональных справочных материалов, как прошлых, так и современных, оценивалась детская популяция, существующая в реальных условиях.

Второй фактор, который мог влиять на отличия показателей физического развития детей в 1997–1999 гг. от стандартных показателей и от показателей детей в 2011-2014 гг. – это территориальные различия [125]. Группы детей, обследованные в 1997-1999 и 2011-2014 гг. различались по месту проживания, в прошлом исследовании преобладали сельские жители, а в современном – городские.

В 1997-1999 гг. дети, проживающие в селе, имели более значимые отличия длины тела и индекса массы тела от стандартных показателей ВОЗ, чем дети, проживающие в городе. Сельские дети имели более низкие значения длины тела и более высокие – ИМТ. Среди городских и сельских детей отмечаются различные нарушения физического развития в разных регионах [3, 114, 120]. Есть исследования, указывающие на проживание в селе, как фактор риска развития избытка массы тела и ожирения у детей [114]. Среди детей Тамбовской области в 2009-2012 гг. процент детей с избытком массы тела был выше у детей, проживающих в поселках и селах по сравнению с городскими детьми [114]. Увеличение детей с ожирением в сельских районах Иркутской области в последнее десятилетие отмечено и в исследовании Астаховой Т.А. и соавторов [3].

Анализ физического развития школьников городского и сельского населения Красноярского края показал, что детей с избыточной массой тела больше в Красноярске (39,3%), чем в районах края (30,2%, $p < 0,01$); в селе больше школьников с дефицитом массы тела (26,5%), чем в городе (18,6%, $p < 0,01$) [20].

В 2011-2014 гг. уже не сельские, а городские дети Воронежской области имели более высокие значения длины, массы тела и ИМТ по сравнению с жителями районов области. Дети, проживающие в селе, в современных условиях имели значения основных показателей физического развития, приближенные к стандартным нормативам ВОЗ. Это может быть

обусловлено улучшением условий для занятий спортом в сельской местности, меньшей частотой использования продуктов быстрого питания (fast food) [92]. В нашем регионе действует губернаторская программа по строительству спортивных залов, ледовых дворцов и других спортивных сооружений в районных центрах, выделены спортивные классы в общеобразовательных школах.

Проживание в городе в настоящее время чаще приводит к снижению физической активности, большей калорийности питания детей [20, 74]. Увлечение продуктами быстрого питания, компьютерами и другими электронными устройствами характерно для детей школьного возраста. На современном этапе факт проживания в городе для школьников может быть фактором, предрасполагающим к развитию избытка массы тела и ожирения у детей.

Исследования физического развития детей Воронежской области 2011-2014 гг. показали значимые различия всех исследуемых показателей у девочек и мальчиков. Мальчики имели более высокие значения длины, массы тела и ИМТ. В 1997–1999 гг. достоверных различий параметров физического развития в зависимости от пола не было выявлено.

Анализ региональных справочных показателей физического развития у детей разных возрастных групп показал, что дети, проживающие на территории Воронежской области в 2011-2014 гг., выше своих сверстников 15-летней давности во всех возрастных группах. Если в 1997-1999 гг. длина тела детей была значительно ниже стандартных показателей ВОЗ, особенно в 3-4 года, 8 лет и 10 лет, приближаясь к норме только к 14 годам, то в 2011-2014 гг. длина тела детей с 1 года до 9-10 лет превышала стандартные нормативы. Высокий рост современной популяции детей связан с более быстрыми темпами изменения длины тела у детей дошкольного и младшего школьного возраста и с замедлением его в подростковом возрасте [15, 335]. На преобладание высокорослых детей над низкорослыми уже в раннем детском возрасте в настоящее время указывают и другие авторы [116].

Сравнительный анализ показателей физического развития школьников г. Москвы в возрасте 8–15 лет разных десятилетий также показал, что современные школьники превосходят своих сверстников прошлых лет по основным антропометрическим показателям. Полученные данные свидетельствуют о положительных сдвигах в физическом развитии и, возможно, о новом этапе активности процесса акселерации [99]. Возможно, современные социально-экономические условия, позволяют детям уже в раннем возрасте более полно реализовать свой генетический «ростовой» потенциал и достигнуть наследственно обусловленных параметров роста и развития.

Результаты анализа физического развития подростков Российской Федерации свидетельствуют о достоверном увеличении длины и массы тела подростков 10-15 лет по сравнению со сверстниками предыдущих десятилетий, при этом уменьшается число детей с дисгармоничным развитием [6]. У подростков Воронежской области отличия показателей физического развития от стандартов также уменьшаются.

Замедление роста в подростковом возрасте может быть связано с достижением генетически обусловленных показателей длины тела детей, с более ранним наступлением пубертата в последние десятилетия [99, 115]. Достижение пубертата у девочек приводит к замедлению и остановке темпов роста, что получено и в нашем исследовании. Девочки 15-18 лет не отличались по показателям длины тела от своих сверстников 15-летней давности.

Число детей с низким ростом в нашей выборке меньше, чем в популяции детей ВОЗ, выбранной в качестве стандартной. Это показывает, что особенности питания и пищевого поведения наших детей, современные социально-экономические условия не оказывали значимого влияния на рост ребенка [330].

Проведенные исследования выявили отличия ИМТ обследованных детей от стандартов ВОЗ. Дети Воронежской области имели не только более

высокие значения длины и массы тела, но и высокие значения ИМТ, особенно мальчики. Среди школьников наибольшая частота встречаемости избытка массы тела и ожирения наблюдалась в 8-10 лет. Школьники с избытком массы тела в этой возрастной группе составили 23,0%, с ожирением – 15,5%. По данным других авторов, распространенность ожирения также была выше у мальчиков и составляла в 1994 г. 8,9%, в 2000 г. – 7%, в 2005 г. – 9%; у девочек – 4,9%, 4 и 6% соответственно [87]. По результатам мультицентрового исследования распространенности избыточной массы тела и ожирения среди детского населения, проведенного в различных регионах России с использованием программы Anthro Plus, максимальная распространенность избыточной массы тела наблюдалась у детей 10 лет (28,9% у мальчиков и 17,6% у девочек), минимальная – в 15 лет (17 и 11,5% соответственно) [86].

Полученные нами результаты согласуются с данными мультицентровых исследований. Наибольшая распространенность избыточной массы тела и ожирения среди наших школьников, как и среди детей других российских регионов, отмечалась у детей 8-10 лет, у мальчиков больше, чем у девочек. При этом получены более высокие показатели частоты встречаемости ожирения среди школьников города Воронежа, по сравнению с детьми из других регионов. Ожирение было выявлено у 15,5% наших детей в возрасте 8-10 лет, а по результатам мультицентровых исследований в этой возрастной группе оно встречалось у 9,1% школьников [86]. Распространенность избыточной массы тела и ожирения мало отличалась в различных регионах России и составляла 18,7% и 5,9% для избытка массы тела и ожирения в Санкт-Петербурге и 18,8% и 4,7% в Астрахани [86]. Продолжается рост распространенности указанных нарушений питания у детей [71].

Большие отличия ИМТ детей, проживающих в Воронежской области, от стандартных показателей, получены и у детей в раннем детском возрасте, от 1 года до 4 лет. Ранний детский возраст является прогностически

значимым фактором в формировании детского ожирения [43]. На выраженные отличия ИМТ от стандартов у детей этой возрастной категории указывают и другие авторы [89, 116]. По данным Гусевой И.М. и соавторов в современных условиях уже у 20,8% детей раннего возраста диагностирована избыточная масса тела, у мальчиков в 1,5 раза чаще, чем у девочек [116]. Исследования длины и массы тела детей дошкольного возраста г. Нижний Новгород (2012) показали увеличение разброса массо-ростовых соотношений в сторону крайних значений с увеличением доли детей с очень низкой, низкой и пониженной массой тела и очень высокой массой тела [58].

Исследования показателей физического развития в динамике проводятся в различных регионах нашей страны. В Кировской области получены более низкие значения длины и массы тела у детей в 2009 году, по сравнению с 1994 годом [120]. Исследования, проведенные в Нижнем Новгороде, показали увеличение длины и массы тела современных школьников по сравнению с региональными стандартами 2002 года. Современные подростки, проживающие в Новосибирске, стали выше своих сверстников конца прошлого столетия [74]. В нашем исследовании получено не только увеличение длины тела у школьников в текущем десятилетии, но и увеличение массы тела, особенно у детей в возрасте от 2 до 8 лет.

Если в раннем детском возрасте главной проблемой физического развития детей является избыток массы тела и ожирение, то в подростковом возрасте возможен не только избыток, но и недостаток массы тела [96]. Среди школьников Нижнего Новгорода за период с 1980 по 2015 год увеличилось число детей с недостаточностью питания, в основном за счет девочек (с 7,6% до 10,25%) [57]. У девочек, проживающих в нашем регионе, как в 1997-1999 гг., так и в 2011-2014 гг. сохранялась тенденция уменьшения средних значений ИМТ в пре- и пубертатном периоде, свидетельствующая о недостатке массы тела у части детей. Однако за прошедшие 15 лет отмечался сдвиг этих отклонений на более поздний возраст – с 10-14 до 15-18 лет.

Таким образом, создание и использование региональных справочных показателей физического развития – важная часть оценки состояния здоровья детей в разных возрастных группах. Регулярный пересмотр региональных нормативов позволяет использовать для оценки физического развития детей современные им стандарты и, тем самым, выявлять ранние изменения исследуемых показателей у детей разного возраста и пола.

8.2. Анализ результатов исследований физического развития детей с рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей

Изучению физического развития детей при хронических заболеваниях посвящено большое число исследований, особое значение среди них занимает оценка роста и массы тела у детей с заболеваниями почек. Отставание роста у детей изначально рассматривалось как проявление хронической болезни почек [219, 225]. И в настоящее время наиболее изучены изменения физического развития у детей с хронической почечной недостаточностью (ХПН) или конечными стадиями хронической болезни почек [223, 224, 231].

Рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей, включающая пиелонефрит, относится к наиболее частым негломерулярным заболеваниям почек [21, 25, 34]. В свою очередь, рецидивы инфекционного процесса чаще возникают у пациентов, имеющих нарушения тока мочи, связанные прежде всего с врожденными аномалиями развития почек и мочевых путей. Среди врожденных аномалий наиболее частыми являются обструкция, ПМР, гипоплазия и дисплазия почек, а также дисфункция нижних отделов мочевых путей [35]. Обструкции мочевых путей и ПМР с рецидивами ИМВП принадлежит ведущая роль в формировании и прогрессировании склерозирования паренхимы почек вплоть до развития почечной недостаточности [38, 293].

Небольшое число исследований посвящено изучению физического развития на ранних стадиях негломерулярных болезней почек, в частности ИМВП [2, 224]. Можно предположить, что отдельные изменения физического развития, наблюдаемые на начальных этапах поражения почек, являются неспецифическими, не связаны с самим заболеванием, а зависят от генетических, социальных и других факторов. Тогда можно было ожидать, что длина и масса тела детей с рецидивирующей ИМВП, не осложненной ХПН, не будет отличаться от популяции здоровых детей. По данным Toffolo A. и соавторов (2012) однократно перенесенная в детстве ИМВП может не оказывать негативного влияния на последующий рост ребенка [317].

Но мы получили отличия показателей физического развития детей с ИМВП от региональных справочных показателей физического развития, т.е. от популяции здоровых детей. Во всех возрастных группах пациентов с ИМВП было больше детей с высоким ростом по сравнению со здоровыми детьми, достоверные отличия получены у девочек старше 10 лет. Подобные результаты были получены в предыдущих исследованиях, выполненных на кафедре госпитальной и поликлинической педиатрии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко [123, 124]. Установлено, что среди больных с хроническими нефропатиями в возрасте до 8 лет преобладали дети выше среднего роста, а старше 8 лет - ниже среднего роста [70]. Уменьшение роста у детей старше 8 лет, вероятно, связано с прогрессированием патологии почек, развитием склеротических изменений, которые могут приводить к замедлению линейного роста. Известно, что развитие и прогрессирование рефлюксной нефропатии приводит к уменьшению длины тела детей [124]. В нашем исследовании не только среди детей до 8 лет, но и среди детей старше 10 лет с ИМВП было больше детей с ростом высоким и выше среднего, чем в аналогичной популяции здоровых детей. С одной стороны, это свидетельствует об отсутствии прогрессирующей почечной патологии у данных пациентов. С другой стороны, высокий рост может быть одним из факторов, способствующих началу и рецидивированию ИМВП у девочек.

Среди наших детей с отличающимися от нормы значениями длины тела (высокими и низкими) преобладали пациенты с атипичными возбудителями ИМВП (*Klebsiella*, *Proteus*, *Streptococcus*). Наблюдалась тенденция к увеличению частоты обострений пиелонефрита с увеличением роста пациентов - в группе детей с ростом высоким и выше среднего частота обострений в течение года была выше, чем у детей с ростом низким и ниже среднего.

Не все дети с рецидивирующей ИМВП, включенные в наше исследование, имели врожденные аномалии развития почек и мочевых путей. Возможно, более быстрый рост тела в длину не всегда сопровождается равномерным увеличением органов мочевой системы. Возникающие диспропорции роста могут способствовать более быстрому присоединению инфекции. Данное предположение требует продолжения исследований в этом направлении.

В отношении массы тела и ИМТ у детей с рецидивирующей ИМВП выявлены изменения, аналогичные изменениям, наблюдающимся в общей популяции детей и подростков. Это увеличение числа пациентов с избытком массы тела и ожирением. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей. Так, исследование, проводившееся Filler G. и соавторами с 1985 по 2006 гг. (Канада), включало детей с различной нефрологической патологией, у 69% пациентов (3422 ребенка) проводились антропометрические исследования с расчетом ИМТ. За прошедшие два десятилетия средние значения Z-оценок ИМТ достоверно увеличились (с $0,29 \pm 1,07$ до $0,87 \pm 1,70$). Это увеличение проходило параллельно с увеличением средних значений ИМТ и в популяции здоровых детей [271]. Дети раннего возраста с патологией почек чаще имели более высокие значения ИМТ, чем их сверстники в популяции здоровых детей. Отдельные группы пациентов, имеющие более высокий риск развития ХБП, имели более высокие значения Z-оценок ИМТ, чем дети такого же возраста и пола в здоровой популяции [271].

Такие же данные получены и в нашем исследовании. Дети 5-10 лет (особенно мальчики) с ИМВП имели значения массы тела выше, чем у здоровых детей соответствующего возраста. Возможно, здесь играют роль факторы изменения образа жизни (гиподинамия), частого приема антибиотиков в возрастном периоде, когда высок риск развития ожирения. Рецидив ИМВП, проведение лечения, особенно в стационаре, уменьшают необходимую ребенку двигательную активность, формируют гиподинамичный образ жизни с использованием гаджетов и различных электронных устройств. Частый прием антибиотиков также может быть фактором, предрасполагающим к развитию ожирения, путем влияния на кишечную микробиоту [140, 141].

Избыток веса и ожирение могут, в свою очередь, оказывать негативное влияние на течение патологии почек [309]. Есть данные, что при ИМВП, вызванной не *Escherichia coli*, а другими возбудителями, заболевание протекает тяжелее [323]. Это наблюдается часто у пациентов с ИМВП на фоне врожденных аномалий мочевой системы [323]. Пиелонефрит, вызванный *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosae* имеет более тяжелое течение и хуже поддается антибактериальной терапии, что обуславливает частое рецидивирование воспалительного процесса [323]. У наших детей с ИМВП, имеющих избыток массы тела и ожирение (значения Z-оценок ИМТ >1), чаще из мочи высевались атипичные возбудители ИМВП, и наблюдалось 3 обострения пиелонефрита в год, по сравнению с пациентами с низкими значениями ИМТ.

Низкий рост в нашем исследовании чаще встречался у детей, у которых ИМВП протекала на фоне ПМР. Рецидивирующая ИМВП, особенно на фоне обструктивной уropатии или ПМР может приводить к развитию сморщивания почек и ХБП. В этом случае мы можем наблюдать прогрессирующее уменьшение роста пациентов. В исследованиях Ситниковой В.П. и соавторов (2012) установлена зависимость задержки

роста от степени рефлюкса, наличия рефлюксной нефропатии, а также ее прогрессирования с возрастом больных [98]. Исследование физического развития детей с хронической патологией почек, проведенное в Хабаровском регионе, показало снижение темпов нормального физического развития у мальчиков с врожденными пороками развития органов мочевой системы [48, 108].

В нашем исследовании уменьшение значений длины тела у детей с ХБП наблюдалось, начиная с 3 стадии заболевания. Дети с ХБП 1-2 стадии имели более высокие значения длины тела, чем пациенты, не имеющие ХБП и здоровые дети. Следовательно, наличие ХБП 1-2 стадии не приводит к замедлению роста детей. Возможно, высокий рост пациентов является фактором, предрасполагающим не только к более частому рецидивированию ИМВП, но и формированию начальных стадий ХБП. А прогрессирование ХБП до 3 стадии и выше приводит уже к замедлению роста детей.

8.3. Оценка результатов исследований микробиологического мониторинга у детей с инфекцией мочевыводящих путей

Этиология ИМВП у детей Воронежской области соответствовала данным литературы, рассматривающим вопросы бактериурии при обострениях заболевания [128, 261, 289]. *E. coli*, обладая большим набором факторов вирулентности, является наиболее частой причиной ИМВП у детей. При остром течении процесса она выделяется в 60-90% [25, 34, 36]. В случаях хронического течения заболевания частота ее обнаружения снижается до 56% и ниже [121]. Высеваемость *Proteus spp.* и *Klebsiella spp.* из мочи у больных с ИМВП по данным различных клиник колеблется от 2% до 21,7% [34, 121].

Основным возбудителем у наших пациентов также являлась *E. coli*, частота ее выделения уменьшилась с 52,5% в 2000 году до 39,5% в 2015 году. Увеличилось выделение *Klebsiella pneumoniae* с 2,2 в 2000 г. до 12,9% в 2015 г. и *Enterococcus spp.* с 4,9% до 19,1% соответственно.

В различных регионах нашей страны отмечена различная частота встречаемости возбудителей ИМВП у детей. У пациентов г. Владивостока отмечался очень низкий процент выделения *E. coli* (28,9%), большая частота выделения *Proteus mirabilis* (25%), *Enterobacter aerogenes* (13%) и *Enterococcus faecalis* (17,1%) [72]. Основными особенностями структуры возбудителей ИМВП детей г. Ставрополя являлось более частое выделение *Enterococcus faecalis*, причем у детей 3-5 лет он обнаруживался в 1,8–2,9 раза чаще (11,6 – 33,4%), чем у детей других возрастных групп [26]. Среди пациентов с пиелонефритом г. Нижнего Новгорода *E. coli* выделялась в 56,6% случаев [83]. Структура возбудителей ИМВП у пациентов педиатрического отделения НЦЗД представлена следующими возбудителями: кишечная палочка – 70%, клебсиелла – 8,4%, энтерококки – 3,6%, протей – 10,8%, синегнойная – 2,4%, стафилококки – 3,6%, другие – 1,2% [121].

E. coli в нашем исследовании чаще встречалась у детей старше 3 лет по сравнению с детьми младшего возраста – 40,9% и 36% соответственно и у девочек по сравнению с мальчиками (55,4% и 25,2% соответственно). Существуют возрастные особенности выделения отдельных возбудителей ИМВП. *Proteus mirabilis* наиболее часто обнаруживают у мальчиков, а также у пациентов с мочекаменной болезнью; грамположительные бактерии, в т. ч. -гемолитический стрептококк и энтерококк, — у новорожденных и детей до 3 лет; *Staphylococcus saprophyticus* — у девочек-подростков [25]. Согласно данным Taffazoli N. и соавт. (2016) у мальчиков чаще встречались фебрильные инфекции (51,6%) по сравнению с 39,4% у девочек, у них чаще выделялся протей, у девочек – энтеробактер. Частота встречаемости различных возбудителей ИМВП в Иране: кишечная палочка – 78,73% (у девочек 91,8%), клебсиелла (7,25%), энтеробактер – 3,1%, протей – 2%, энтерококки – 1,7%, остальные меньше [307].

Известны различия микрофлоры мочи, выделяемой у детей с осложненной и неосложненной инфекцией мочевыводящих путей. Неосложненные ИМВП более чем в 95% случаях вызываются одним микроорганизмом, наиболее часто это представители семейства *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*) – 60-87,3% [16]. При осложненных ИМВП чаще встречаются *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, грибы [16, 25].

Доминирующим патогеном у детей с обструктивными уropатиями Саратовского региона являлась *Escherichia coli*, частота ее выделения совпадала с нашими данными (37,6-46,7%) [14]. Основные возбудители ИМВП у детей с САКУТ (congenital anomalies kidney urinary tract) в Южной Африке - кишечная палочка и клебсиелла (37,8% и 24,7% соответственно) [144].

Частота выделения *E. coli* у детей с неосложненными ИМВП в рамках проспективного эпидемиологического исследования «ДАРМИС», была выше, чем у детей с осложненным течением заболевания (71,2% по

сравнению с 65,1%). В структуре возбудителей осложненных ИМП были штаммы *P. aeruginosa* (2,3%), которых у детей с неосложненными ИМП выделено не было [94].

Уровень резистентности микрофлоры мочи к антибактериальным препаратам изменяется с течением времени в связи с селекцией резистентных штаммов микроорганизмов при частом использовании отдельных антибактериальных препаратов. В нашем исследовании за период с 2003 по 2015 год увеличилось число штаммов *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, резистентных к цефотаксиму (с 6% до 21,4% и с 14,3% до 46,7% соответственно). Устойчивость к ампициллину сохранилась у 38,9% выделенных возбудителей в 2015 г. при аналогичных показателях в 2003 г. – 40,9%.

В результате исследования «ДАРМИС» у детей и подростков до 18 лет также была отмечена высокая частота выделения резистентных штаммов *E. coli* к ампициллину (38,4%), ампициллину/сульбактаму (30,9%), амоксициллину/клавуланату (32,1%). Для парентеральных цефалоспоринов III–IV поколения уровень чувствительности *E. coli* составлял 92,4–93,7%. Показатели резистентности штаммов семейства *Enterobacteriaceae* были выше показателей резистентности штаммов *E. coli* и составили: для ампициллина – 50,3%, для ампициллина/сульбактама – 39,3%, для амоксициллина/клавуланата – 39,8% резистентных штаммов [94].

У пациентов НЦЗД устойчивость *E. coli* к цефалоспорином III поколения оставалась в пределах 5% для внебольничных ИМП (по нашим данным, 4% в педиатрических отделениях и 9% — в урологических) [121].

По нашим данным у детей старше 3 лет резистентность *E. coli* к цефалоспорином была ниже (10-11%), чем у детей от 3 месяцев до 3 лет (21-27%). Резистентность *E. coli* к амоксициллину/клавуланату, цефалексину и триметоприму/сульфаметоксазолу в Южной Африке составляла более 40% [144]. В Турции отмечался высокий уровень резистентности к ампициллину –

72%, амоксициллин/клавуланату – 39%, триметоприм/сульфаметоксазолу – 34%, ниже – к цефуроксиму – 18%, цефтриаксону – 15% [163].

В ходе исследования «ДАРМИС» выявлено снижение активности ингибиторозащищенных аминопенициллинов в отношении кишечной палочки (63,7–70,2% чувствительных штаммов) во всех исследованных популяциях. Поэтому их на сегодняшний день не рекомендуют для эмпирической терапии внебольничных форм ИМВП [94].

В нашем исследовании амоксициллин/клавуланат характеризовался низким уровнем устойчивости к нему возбудителей у детей младшего и старшего возраста - 4% и 6% соответственно. Поэтому данный антибактериальный препарат может использоваться в терапии неосложненных ИМВП и при первом эпизоде инфекции у детей нашего региона.

Существуют различия в отношении чувствительности к антибиотикам штаммов, выделяемых из мочи у детей с осложненной и неосложненной ИМВП. Согласно исследованиям «ДАРМИС», если в субпопуляции взрослых почти для всех антибиотиков была характерна более высокая чувствительность *E. coli* при неосложненных ИМВП, то в субпопуляции детей и подростков до 18 лет полученные результаты различались [94]. Для цефалоспоринов (за исключением цефтибутена) чувствительность штаммов *E. coli* при осложненных ИМВП была ниже таковой при неосложненных ИМВП. При этом для аминопенициллинов, ампициллина/сульбактама, нитрофурантоина, гентамицина ситуация была обратной: доля БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* при осложненных ИМП была 8,3%, в то время как при неосложненных ИМП у детей и подростков до 18 лет не было выявлено *E. coli* с продукцией БЛРС [94]. По данным Duong D. и соавторов первый эпизод ИМВП, вызванный кишечной палочкой у детей первых лет жизни сопровождался выделением БЛРС-продуцирующих штаммов в 30% случаев [190].

Важным является изучение резистентности микроорганизмов к противомикробным препаратам группы нитрофуранов, используемым для профилактики рецидивирования ИМВП у детей с ПМР. Согласно результатам исследования «ДАРМИС» к нитрофурантоину (фурадонин) сохраняли чувствительность 98,8 и 91,4% штаммов *E. coli* при осложненных и неосложненных ИМП соответственно [94]. В нашем исследовании анализировалась устойчивость микроорганизмов к фуразидину (фурагин, фурамаг). Среди штаммов *E. coli* 17% были устойчивы к фуразидину, а среди остальных возбудителей – *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* – 90 и 100% соответственно. Поэтому фуразидин в нашем регионе может рекомендоваться для антибактериальной профилактики рецидивов ИМВП при выделении *E. coli* или по результатам антибиотикочувствительности штаммов, выделенных у пациента.

Выявленные различия в частоте выделения микроорганизмов и структуре антибиотикорезистентности у детей Воронежской области с ИМВП указывают на необходимость дальнейшего проведения микробиологического мониторинга [323]. Полученные данные являются основой составления протоколов и рекомендаций эмпирической терапии ИМВП в конкретном регионе или лечебном учреждении [121].

8.4. Анализ результатов исследований физического развития детей с нефротическим синдромом

Увеличение массы тела детей в период приема глюкокортикостероидов описано многими авторами [233, 262, 292]. Повышение аппетита и связанное с ним увеличение массы тела относятся к первым проявлениям побочного действия кортикостероидов [47]. Даже при применении ГКС короткими курсами (до 14 дней) у 21 из 75 детей отмечалось увеличение массы тела [138]. Это самый частый побочный эффект длительной терапии стероидными гормонами, обусловленный влиянием препаратов на обмен веществ [47, 136]. Важным остается вопрос длительности существования глюкокортикостероид-индуцированного ожирения у детей. По данным разных авторов, перенесенный в детстве стероидчувствительный нефротический синдром приводил к развитию избытка массы тела и ожирения у 8-23% взрослых [262, 252]. Foster B.J. и соавторы (2006) проанализировали риск возникновения ожирения в двух группах детей, получавших кортикостероидную терапию в течение последних 6 месяцев перед исследованием, и не получавших ГКС в этот период. Согласно авторам, как недавний, так и отдаленный прием кортикостероидов были связаны с достоверно высоким риском ожирения. В группе пациентов, получавших преднизолон в последние 6 месяцев, риск был значительно выше ($OR=26,14$ и $5,22$ соответственно) [292].

В проведенном диссертационном исследовании у 78% пациентов, получавших ГКС в течение предыдущих 6 месяцев, отмечался избыток массы тела и ожирение. После отмены препарата масса тела возвращалась к норме и среди детей, не получающих ГКС в течение 6 месяцев и более, не выявлено пациентов с избытком массы тела и ожирением.

Наибольшие отличия массы тела и ИМТ от нормальных величин получены у детей с часто рецидивирующим и стероидзависимым нефротическим синдромом. 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.

В большинстве руководств по использованию глюкокортикостероидов указывается, что их длительный прием может приводить к задержке роста детей [136, 292]. Глюкокортикоиды тормозят синтез белка в элементах соединительной ткани и мышцах, нарушают образование белкового каркаса костей и отложению в них кальция [47]. Многими авторами обсуждается вопрос о допустимых дозах ГКС, не препятствующих нормальному росту ребенка [177, 253]. Изучалось влияние на рост постоянного, интермиттирующего, альтернирующего режимов терапии ГКС. Для поддержания ремиссии при нефротическом синдроме используется альтернирующий режим, так как он оказывает менее негативное влияние на рост ребенка [158]. Проводятся рандомизированные исследования разных режимов ГКС терапии ИНС – 3 или 6 месяцев терапии преднизолоном в лечении первого эпизода с целью оценки эффективности и безопасности терапии [301].

В работе Simmonds J. и соавторов (2010) оценивалась длина тела 41 ребенка (в возрасте от 1,9 года до 13,2 лет) со стероидзависимой формой нефротического синдрома. Длительность наблюдения составляла от 1,38 до 8,43 лет (в среднем 4,2 года). Дети получали преднизолон в дозе от 0,06 до 1,45 мг/кг в сутки (в среднем 0,44 мг/кг/сутки). Показано, что применение преднизолона в используемых дозах при лечении стероидзависимой формы нефротического синдрома у детей не оказывало существенного влияния на рост. Только в периоды применения доз более 0,75 мг/кг/сутки наблюдалось некоторое снижение роста [253].

Согласно данным Marginean O. и соавт. (2016) скорость роста (Growth velocity rate) была ниже у пациентов с ЧРНС и СЗНС по сравнению с нечасто рецидивирующим НС ($4,4 \pm 2,5$ и $8,2 \pm 4,9$ см/год), SDS роста составила

(средние значения $\pm$ СО) – $0,5\pm0,7$ и $0,2\pm0,5$ соответственно, без географических и расовых различий [257].

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 [311].

Mantap M. и соавторы (2016) связывают задержку роста и ожирение у детей, возникающие на фоне стероидной терапии, с подавлением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. 40% пациентов имели подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, определяемое по снижению уровня кортизола в сыворотке крови в утренние часы. Среднее значение уровня кортизола было достоверно ниже у пациентов с ЧРНС, чем у детей с другими клиническими вариантами НС. Распространенность адренокортикальной недостаточности была выше у детей с СРНС (57%) по сравнению с 28% у ЧРНС и 11% у СЗНС. 57% пациентов с адренокортикотропным подавлением имели низкий рост и 50% - ожирение. Кумулятивная стероидная доза и длительность ГКС терапии были значительно выше у пациентов с адренокортикальным подавлением [131].

В проведенном исследовании длина тела детей двух групп, получающих и не получающих ГКС в течение предыдущих 6 месяцев, значимо не отличалась от показателей, характерных для здоровых детей и подростков. Не было выявлено пациентов с задержкой роста. Но значения длины тела детей, обследованных в период приема «стандартной» стероидной терапии, были ниже, чем у пациентов, не получающих ГКС 6 месяцев и более. «Стандартная» стероидная терапия включает высокие суточные дозы ГКС (1-2 мг/кг по преднизолону), которые могут приводить к замедлению темпов роста ребенка в период приема. Влияние высоких доз ГКС на длину тела детей подтверждается и корреляционным анализом – выявлена значимая отрицательная корреляционная связь длины тела и суточной дозы ГКС в мг/кг. Длина тела детей с часто рецидивирующим и

стероидзависимым нефротическим синдромом практически не отличалась от показателей детей, не получающих ГКС 6 месяцев и более. Пациенты с ЧРНС и СЗНС получали длительную терапию невысокими суточными дозами ГКС (менее 1 мг/кг по преднизолону), не влияющими на рост ребенка.

Таким образом, физическое развитие детей с нефротическим синдромом изменялось на фоне приема высоких доз глюкокортикостероидных препаратов, их отмена приводила к нормализации показателей в течение 6 месяцев. Соблюдение рекомендуемых курсовых доз и схем терапии не приводило к развитию задержки роста или формированию ожирения у детей после отмены препаратов.

8.5. Обсуждение результатов исследований эффективности и безопасности глюкокортикостероидной терапии у детей с нефротическим синдромом

По данным российских и международных исследований, 95% детей с нефротическим синдромом развивают полную ремиссию при лечении кортикостероидами. Из них 50% имеют редкие рецидивы заболевания, остальные – частые рецидивы НС и/или стероидзависимость, что приводит к развитию побочных эффектов стероидной терапии [64, 306]. Среди пациентов, включенных в диссертационное исследование, ремиссия в дебюте заболевания достигнута у 77,5% детей, получены достоверные отличия наступления ремиссии от возраста ребенка в период дебюта заболевания. У детей в возрасте до 3 лет и 3-10 лет ремиссия достигнута в 96,7 и 92,5% случаев соответственно, а у подростков старше 10 лет только в 15,8%. В терапии НС у детей подросткового возраста по сравнению с пациентами других групп чаще использовались пульс-терапия метилпреднизолоном и прием цитостатиков.

Согласно международным рекомендациям вероятность первоначальной нечувствительности к кортикостероидам повышается с увеличением возраста ребенка на момент дебюта заболевания [39, 250]. Риск развития у ребенка частых рецидивов или стероидзависимости повышен также и в случаях дебюта заболевания в младшем возрасте [191, 213].

В зарубежной литературе представлены разноречивые данные о влиянии возраста дебюта на частоту рецидивирования стероидчувствительного нефротического синдрома у детей. Ali S.H. и соавт. (2016), Constantinescu A.R. и соавт. (2000), Takeda A. и соавт. (2001) не нашли корреляции между возрастом дебюта заболевания и частотой рецидивирования у детей с нефротическим синдромом [134, 274, 275]. С другой стороны, Andersen R.F. и соавт. (2010), Sarker M.N. и соавт. (2012) получили корреляцию между возрастом дебюта заболевания менее 4 и 5 лет соответственно и увеличением риска рецидивов в будущем [191, 291]. По данным Обуховой В.А. (2013) мужской пол и ранний возраст дебюта являются предикторами частого рецидивирования и развития стероидзависимости у детей со стероидчувствительным нефротическим синдромом [64]. В исследовании Mishra O. и соавт. (2016) вероятность релапса была выше, когда заболевание дебютировало в возрасте 1-3 года по сравнению с возрастными группами 4-6 лет и 7-13 лет [326]. Другой фактор рецидивирования – отсроченный эффект на терапию - пациенты, которые ответили между 1 и 2 неделями начала терапии преднизолоном имели ниже риск релапса, чем пациенты, которые ответили позже 4-й недели [326].

В проведенном исследовании наиболее высокая частота встречаемости часто рецидивирующего и стероидзависимого НС отмечена у детей в возрасте до 3 лет – 46,7% пациентов. Стероидрезистентный нефротический синдром чаще всего формировался в случаях дебюта заболевания в подростковом возрасте.

Анализ вариантов развития дебюта НС, проведенный в другом российском регионе, показал формирование стероидрезистентности у 2 детей

из 15 [44]. Опубликованы результаты оценки частоты исходов НС у пациентов Саудовской Аравии. Положительно ответили на стероидную терапию 76% пациентов, а 24% детей с НС имели стероидрезистентность. Из 66 детей со стероидчувствительным НС, у 25 пациентов выявлена полная ремиссия, у 26 детей - стероидзависимость и у 15 человек диагностированы частые рецидивы заболевания [133].

Основной проблемой пациентов с частыми рецидивами НС и формированием стероидзависимости является развитие большого числа побочных реакций на фоне длительной стероидной терапии.

Прием глюкокортикостероидов в дозах, значительно превышающих физиологические, используется в терапии различных заболеваний, в том числе нефротического синдрома, с иммуносупрессивной, противовоспалительной, противоаллергической целью. Вмешиваясь в функционирование различных систем организма, ГКС вызывают не только положительное фармакотерапевтическое действие, но и большое число неблагоприятных побочных реакций [47, 101, 273].

Опубликован обзор, посвященный неблагоприятным побочным реакциям кортикостероидной терапии у детей с лейкемией, гемангиомой, бронхиальной астмой и другими заболеваниями и получающих ГКС (в 74% случаев преднизолон) в течение 15 дней и более [136]. Наиболее частыми НПР были увеличение веса (22,4%), кушингоидный синдром (20,6%) и задержка роста (18,9%). Серьезным осложнением, приводящим к летальному исходу, было повышение восприимчивости к инфекционным заболеваниям [136]. Наиболее частые осложнения ГКС терапии, наблюдающиеся у детей с часто рецидивирующим НС: ожирение, отставание роста, остеопороз, катаракта, артериальная гипертензия [262].

Обзор отдаленных результатов лечения НС у детей показал, что часто рецидивирующий НС, продолжающий рецидивировать и во взрослом возрасте, приводит к развитию артериальной гипертензии у 16-46% пациентов, остеопороза - у одной трети, катаракты - у 20-30%, нарушению

сперматогенеза у 75% пациентов [233, 251, 252]. В других исследованиях отмечено наличие ожирения и низкого роста у взрослых пациентов с часто рецидивирующим и стероид зависимым НС, дебютировавшем в детском возрасте [233].

В проведенном исследовании рассмотрена частота возникновения НПР у детей на фоне продолжающейся ГКС терапии и после ее окончания. Длительный прием кортикостероидов в высоких дозах приводил к развитию ожирения, кушингоидного синдрома. Более высокая частота развития данных НПР в нашем исследовании, вероятно, связана с анализом возникающих побочных реакций в период приема максимальной дозы преднизолона. Дети, наблюдавшиеся в период длительной ремиссии нефротического синдрома, не имели избытка массы тела, ожирения или задержки роста. Изучение НПР в связи с наличием или отсутствием продолжающегося приема ГКС позволяло оценить отдаленное влияние выявленных побочных эффектов терапии на состояние здоровья ребенка.

У пациентов, которые обследованы в период продолжающейся ГКС терапии часто выявлялись нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: развитие реактивного панкреатита, хронического гастродуоденита, изменений со стороны печени. Частота встречаемости указанных изменений была выше по сравнению с данными других авторов [8, 177]. Учитывались жалобы ребенка и все изменения, обнаруженные при проведении клинико-лабораторного и инструментального обследования. Изменения, наблюдающиеся со стороны поджелудочной железы и печени, купировались после окончания ГКС терапии. Проявления хронического гастродуоденита у двух пациентов сохранялись и после окончания ГКС терапии. Это явилось одной из причин разработки критерия ранней диагностики НПР кортикостероидной терапии для проведения целенаправленной фармакологической коррекции указанных состояний.

Лейкемоидные реакции, выявляемые у детей на фоне приема ГКС, возникали в период приема максимальной дозы гормона и проходили после

ее снижения. Они не требовали дополнительной коррекции, необходимо было наблюдение за возможным развитием инфекционных осложнений у пациентов.

Несмотря на стандартную дозу ГКС, у одного ребенка по данным медицинской документации не было зафиксировано осложнений кортикостероидной терапии. Увеличение массы тела отмечалось и в данном случае, но оно не превышало нормальных величин для возраста и пола ребенка.

В исследовании Foster B.J. и соавторов (2006) отмечено влияние непосредственного (в течение 6 месяцев) и отдаленного (более 6 месяцев) приема ГКС на формирование ожирения у детей со стероидчувствительным НС [292]. В проведенном нами исследовании отсутствие приема ГКС в течение 6 месяцев и более приводило к нормализации веса ребенка. При длительном наблюдении (до 13 лет) пациенты с редко рецидивирующим течением НС не имели избытка массы тела и задержки роста.

Всем детям с нефротическим синдромом регулярно проводилось измерение артериального давления, глюкозы крови. Отклонения указанных показателей выявлены только у небольшого числа пациентов.

Прием ГКС во взрослой практике часто приводит к развитию стероидного сахарного диабета [47, 101]. В проведенном исследовании только у двоих детей отмечались эпизоды гипергликемии в период приема высоких доз кортикостероидов.

Исследование НПР кортикостероидной терапии было ретроспективным и проводилось по данным анализа медицинской документации, поэтому в него не вошли изменения в поведении, нарушения сна, которые также могли наблюдаться у пациентов в период приема ГКС. Проводился осмотр офтальмолога, но он не включал измерение внутриглазного давления. Все дети с нефротическим синдромом для профилактики остеопороза получали препараты кальция и витамин Д, по показаниям проводились рентгенологические исследования, но не было целенаправленного

обследования для выявления остеопороза у пациентов.

Оценке влияния различных схем глюкокортикоидной терапии на риск развития рецидивов нефротического синдрома у детей и частоту выявления побочных эффектов терапии посвящен кокрейновский обзор [177]. Неблагоприятные реакции в исследованиях, вошедших в обзор, оценивались только применительно к различным схемам терапии, не было отдельных исследований, посвященных изучению побочных эффектов кортикостероидной терапии при нефротическом синдроме у детей. Не проводилось выделение различных групп неблагоприятных побочных эффектов в зависимости от влияния кортикостероидов на разные системы организма.

Известны рекомендации по наблюдению за детьми с нефротическим синдромом, получающими глюкокортикоидную терапию [61]. Они включают перечень необходимых клинико-лабораторных и инструментальных параметров с указанием частоты их контроля. Но в представленных рекомендациях не выделены отдельные группы параметров, свидетельствующих о влиянии кортикостероидов на конкретные системы организма (метаболические, иммунологические и другие), не указаны все метаболические показатели, которые могут изменяться при приеме кортикостероидов (глюкоза крови), нет указаний на показатели, которые могут служить ранними маркерами неблагоприятного побочного действия глюкокортикоидов.

Отдельные метаболические побочные эффекты кортикостероидов у детей с нефротическим синдромом описаны в литературе, например, панкреатотоксичность [8]. Но не указаны критерии раннего выявления поражения поджелудочной железы на фоне кортикостероидной терапии.

Известны изменения, которые происходят при длительном приеме глюкокортикоидов с показателями общего анализа крови: снижение лимфоцитов, эозинофилов, базофилов с одновременным развитием нейтрофильного лейкоцитоза, сохраняющиеся в течение 1-4 недель [47].

Рекомендации по наблюдению за детьми с нефротическим синдромом, получающими глюкокортикоидную терапию, включают указания на необходимость контроля показателей общего анализа крови 1 раз в 10-14 дней [61]. Но в представленных рекомендациях не выделены отдельные группы параметров, свидетельствующих о влиянии кортикостероидов на организм, сроки контроля указаны без учета раннего выявления неблагоприятного побочного действия глюкокортикоидов.

Таким образом, известны основные побочные эффекты при лечении глюкокортикоидными препаратами детей с нефротическим синдромом, но нет интегральных показателей, позволяющих выявить проявления побочного влияния кортикостероидов на метаболические и другие процессы в организме на ранних стадиях фармакотерапии. Для раннего выявления метаболических проявлений побочного действия кортикостероидов, влияния их на показатели общего анализа крови при нефротическом синдроме у детей с целью проведения своевременной фармакологической коррекции предложены интегральные индексы.

Таким образом, важным остается вопрос безопасности глюкокортикоидной терапии для последующего здоровья ребенка, подростка или взрослого, имевшего в анамнезе нефротический синдром или продолжающего получать кортикостероидную терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненное диссертационное исследование содержит решение актуальной проблемы педиатрии и клинической фармакологии – на основании разработанных современных региональных нормативов выполнен анализ физического развития детей с заболеваниями почек, проведено исследование нежелательного действия лекарственных средств, разработаны методы их раннего выявления для проведения индивидуальной фармакологической коррекции.

Разработаны LMS-модели длины тела и массы тела девочек и мальчиков Воронежской области, на основе которых построены возрастные зависимости перцентильных значений для 3-го, 10-го, 25-го, 50-го, 75-го, 90-го и 97-го перцентилей длины и массы тела мальчиков и девочек для каждого года жизни. Установлены отличия показателей физического развития наших детей от международных стандартов, заключающиеся в более высоких значениях длины и массы тела.

Использование региональных нормативов позволило выявить особенности физического развития, связанные с имеющейся у ребенка хронической патологией. Пациенты с рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей имели более высокие значения длины тела и массы тела, чем здоровые дети. Низкий рост чаще встречался среди детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом.

Выявлены особенности течения инфекции мочевыводящих путей у детей, имеющих низкие и высокие значения длины тела и ИМТ, у которых более часто выделяли *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp.*, *Enterococcus faecalis* с уменьшением выделения *Escherichia coli*. На протяжении 15 лет отмечен рост резистентности выделяемых возбудителей к цефалоспорином III поколения при сохранении чувствительности к амоксициллину/клавуланату.

Показано, что системная глюкокортикостероидная терапия приводит к ремиссии у большинства пациентов с идиопатическим нефротическим синдромом, особенно у детей в возрасте от 3 до 10 лет, но сопровождается

развитием неблагоприятных побочных реакций. Наиболее часто у пациентов с нефротическим синдромом встречалось ожирение, кушингоидный синдром, поражение желудочно-кишечного тракта и лейкомоидные реакции. Большинство реакций, в том числе и ожирение, проходили после отмены стероидной терапии через 6 месяцев. Для раннего выявления побочных реакций фармакотерапии предложен расчет новых интегральных показателей.

Практические рекомендации

1. Разработанные с использованием LMS-метода ВОЗ региональные нормативы могут использоваться для оценки физического развития здоровых и больных детей.

2. Особого внимания за состоянием физического развития на современном этапе требуют дети раннего возраста (от 1 года до 4 лет) в связи с риском развития избытка массы тела и девушки-подростки 15-18 лет (риск развития недостатка массы). У детей, проживающих в городе, необходимо уделять внимание профилактике избыточной массы тела и ожирения.

3. У мальчиков с инфекцией мочевыводящих путей, особенно в возрасте 5-10 лет, необходимо проводить профилактику избыточной массы тела и ожирения.

4. Стартовую антибактериальную терапию инфекции мочевыводящих путей у детей рекомендовано проводить амоксициллином/клавуланатом, а в случаях рецидивирующего течения, наличия ожирения, врожденных аномалий развития почек и мочевых путей учитывать риск выделения грамотрицательной флоры с БЛРС-носительством.

5. При лечении первого эпизода нефротического синдрома у подростков в ранние сроки добавлять цитостатическую терапию для своевременного достижения ремиссии.

6. Для ранней диагностики и профилактики побочных эффектов глюкокортикостероидной терапии у детей с нефротическим синдромом использовать интегральные показатели – индекс метаболических реакций и лейкоцитарно-моноцитарный индекс.

Перспективы дальнейшей разработки темы

1. Выявление факторов риска, предрасполагающих к рецидивированию инфекции мочевыводящих путей у детей.
2. Оценка эффективности предлагаемого формуляра антибактериальной терапии инфекции мочевыводящих путей у детей с учетом выделяемой микрофлоры, рецидивирования заболевания и наличия врожденных аномалий развития почек и мочевых путей.
3. Изучение изменений физического развития детей с инфекцией мочевыводящих путей с учетом длительности и частоты использования антибактериальных препаратов.
4. Продолжить изучение мониторинга микрофлоры мочи у детей региона с включением данных бактериологических исследований других лабораторий для разработки региональных рекомендаций по антибактериальной терапии инфекции мочевыводящих путей у детей.
5. Провести проспективное исследование побочных эффектов кортикостероидной терапии с включением оценки психических функций, качества жизни пациентов.
6. Для уменьшения побочных эффектов кортикостероидной терапии исследовать эффективность разных режимов и доз ГКС терапии нефротического синдрома.

ВЫВОДЫ

1. Дети Воронежской области 1 и 2 групп здоровья (2011-2014 гг.) имеют более высокие значения длины и массы тела, по сравнению со своими сверстниками 1997-1999 гг. и стандартами ВОЗ, при этом рост детей 1-9 лет за 15 лет увеличился на 3,4–8,0%, масса тела детей 2-13 лет повысилась на 5–19% ($p<0,001$).

2. Проживание в городе для школьников и ранний детский возраст являются факторами, предрасполагающими к развитию избытка массы тела, возраст 15-18 лет для девочек служит фактором риска развития недостатка массы.

3. При инфекции мочевыводящих путей у мальчиков 5-10 лет избыток массы тела и ожирение наблюдаются значимо чаще ($p<0,001$), чем у здоровых детей, а у девочек-подростков чаще имеет место высокий рост ($p<0,01$). Особенности физического развития детей с нефротическим синдромом зависят от суточной дозы преднизолона ($\geq 0,5$ мг/кг массы тела), которая приводит к ожирению и уменьшению скорости роста.

4. Изменение состава микробиоты мочи у детей с инфекцией мочевыводящих путей на протяжении 15 лет отличается увеличением выделения *Klebsiella pneumoniae* на 9,1%, *Enterococcus faecalis* на 7,1% ($p<0,05$), ростом резистентности штаммов *Escherichia coli* к цефотаксиму на 15,4% ($p<0,05$) с сохранением чувствительности к амоксициллину/ клавуланату (96%) и амикацину (100%).

5. Нефротический синдром у детей 3-10 лет в 82,5% случаев имеет стероидчувствительный вариант течения с редкими рецидивами ($p<0,01$), у детей младше 3 лет чаще встречается стероидзависимый вариант, у детей старше 10 лет – стероидрезистентный ($p<0,001$).

6. Среди неблагоприятных побочных реакций глюкокортикостероидной терапии у детей с идиопатическим нефротическим синдромом наиболее часто отмечаются поражения желудочно-кишечного тракта (72%), лейкомоидные реакции (67%), ожирение (43%). Отдаленные последствия фармакотерапии

глюкокортикостероидами сохраняются после отмены препаратов по истечении 6 месяцев у 15,6% детей.

7. Диагностика ранних проявлений побочного действия глюкокортикостероидов у детей с нефротическим синдромом включает оценку индекса метаболических реакций ($\text{ИМР} \geq 14,5$ ед.), основанного на значениях глюкозы, амилазы крови и индекса массы тела, и лейкоцитарно-моноцитарного индекса ($\text{ЛМИ} \geq 12,0$ ед.) при расчете количества лейкоцитов, нейтрофилов и моноцитов в периферической крови.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
БЛРС	– бета-лактамазы расширенного спектра
БУЗ ВО	– Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области
ВАК	– Высшая аттестационная комиссия
ВОДКБ	– Воронежская областная детская клиническая больница
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГКС	– глюкокортикостероиды
ИМВП	– инфекция мочевыводящих путей
ИМТ	– индекс массы тела
ИНС	– идиопатический нефротический синдром
КОЕ	– колониеобразующие единицы
КТ	– компьютерная томография
МЗ	– Министерство здравоохранения
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НПР	– неблагоприятные побочные реакции
НС	– нефротический синдром
НЦЗД	– Научный центр здоровья детей
ООГ	– обусловленная ожирением гломерулопатия
ПМР	– пузырно-мочеточниковый рефлюкс
ПН	– пиелонефрит
РФ	– Российская Федерация
СЗНС	– стероидзависимый нефротический синдром
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СО	– среднее квадратичное (стандартное) отклонение
СРНС	– стероидрезистентный нефротический синдром
СЧНС	– стероидчувствительный нефротический синдром
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФГБОУ ВО	– Федеральное государственное бюджетное образовательное

учреждение высшего образования

ХБП	– хроническая болезнь почек
ХПН	– хроническая почечная недостаточность
ЧРНС	– часто рецидивирующий нефротический синдром
BAZ	– Body-mass-index-for-age-Z-score
CAKUT	– congenital anomalies kidney urinary tract
E. coli	– Esherichia coli
EUCAST	– European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
HAZ	– Height-for-age-Z-score
KDOQI	– Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KIM-1	– молекула повреждения почек
Kl. pneumoniae	– Klebsiella pneumoniae
LMS	– метод расчета показателей физического развития детей с использованием коэффициентов трансформации, медианы и вариации
NAG	– N-ацетил-бета-D-глюкозаминидаза
NKF	– National Kidney Foundation
Ps. aeruginosa	– Pseudomonas aeruginosa
ROC	– Receiver operating characteristic
ROC AUC	– Area under ROC
SDS	– standard deviation score – стандартное отклонение
spp.	– speciales (все виды микроорганизма данного семейства или рода)
UTI	– Urinary tract infection
WAZ	– Weight-for-age-Z-score
WHO	– World Health Organization

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверченко М.В. Хронический обструктивный пиелонефрит у детей: клинико-патогенетические стадии, оптимизация диагностики и прогнозирование исходов : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М.В. Аверченко ; Урал. гос. мед. акад. – Екатеринбург, 2012. – 49 с.
2. Анализ нарушения роста и веса у детей с хронической болезнью почек II-V стадии в России по данным Российского регистра детей с ХПН / М.С. Молчанова [и др.] // Клиническая нефрология. – 2011. – № 4. – С. 26-30.
3. Астахова Т.А. Региональные особенности показателей состояния здоровья мальчиков, проживающих в сельской местности Иркутской области / Т.А. Астахова, В.В. Долгих // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2014. – Т. 93, № 6. – С. 182-185.
4. Бактериологический анализ мочи (Национальные клинические рекомендации). [Электронный ресурс] / Москва, 2014. – Режим доступа: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001392917S/HTML/
5. Баранов А.А. Оценка здоровья детей и подростков при профилактических осмотрах (руководство для врачей) / А.А. Баранов, В.Р. Кучма, Л.М. Сухарева – Москва : Династия, 2004. – 168 с.
6. Баранов А.А. Сохранение и укрепление здоровья подростков – залог стабильного развития общества и государства (состояние проблемы) / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, А.Г. Ильин // Вестник РАМН. – 2014. – № 5-6. – С. 65-70.
7. Баранов А.А. Физическое развитие детей и подростков на рубеже тысячелетий / А.А. Баранов, В.Р. Кучма, Н.А. Скоблина. – Москва : Научный центр здоровья детей РАМН, 2008. – 216 с.
8. Бекмурзаева Г.Б. Поражение поджелудочной железы при нефротическом синдроме / Г.Б. Бекмурзаева, Л.А. Полещук // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 57, № 1. – С. 54-57.

9. Бекмурзаева Г.Б. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы у детей и подростков с нефротическим синдромом / Бекмурзаева Г.Б. [и др.]. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2013. – Т. 92, № 6. – С. 20-24.

10. Биянова И.Г. Физическое развитие детей раннего возраста города Перми / И.Г. Биянова, Н.Б. Мерзлова, А.Н. Биянов // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – № 1. – С.154-161.

11. Борисова О.В. Профилактика формирования и прогрессирования хронической болезни почек, ассоциированной с инфекцией у детей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О.В. Борисова ; Самар. гос. мед. ун-т. – Самара, 2012. – 51 с.

12. Витовская О. П. Медикаментозно индуцированная глаукома / О.П. Витовская // Офтальмологические ведомости. – 2014. – Т. 7, № 3. – С. 58-62.

13. Влияние массы тела при рождении на физическое развитие детей и подростков / С.И. Трухина [и др.] // Гигиена и санитария. – 2012. - № 2. – С. 73-77.

14. Возбудители инфекции мочевыводящих путей у детей с обструктивными уropатиями / П.В. Глыбочко [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 442-446.

15. Всемирная организация здравоохранения. Курс обучения по оценке роста ребенка. Нормы роста детей, разработанные ВОЗ [Электронный ресурс]. – Женева : ВОЗ, 2008. – Режим доступа:

http://www.who.int/childgrowth/training/module_c_interpreting_indicators_ru.pdf.

16. Вялкова А.А. Инфекция мочевой системы у детей: современные аспекты этиологической диагностики и лечения / А.А. Вялкова, В.А. Гриценко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 1. – С. 99-108.

17. Гайсина Л.Р. Влияние ожирения на функции почек и возможности медикаментозной терапии ожирения в детском возрасте / Л.Р. Гайсина, А.И. Сафина, Ф.В. Валеева // Практическая медицина. – 2011. – Т. 51, № 3. – С. 162-165.

18. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>

19. Григорьев С.Г. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в

решении медицинских диагностических задач / С.Г. Григорьев, Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 36-45.

20. Грицинская В.Л. Характеристика физического развития и питания школьников городского и сельского населения Красноярского края / В.Л. Грицинская // Вопросы детской диетологии. – 2012. – № 5. – С. 8-11.

21. Диагностика и лечение инфекций мочевых путей у детей / И.Н. Захарова [и др.] // Медицинский совет. – 2017. – №1. – С. 180-185.

22. Динамика антропометрических показателей новорожденных г. Воронежа за период с 2006 по 2011 гг. / А.С. Чеботкова [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 245-251.

23. Душкина А.Е. Профилактика ожирения у детей младшего школьного возраста на амбулаторном этапе : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Е. Душкина ; Воронеж. гос. мед. академия. – Воронеж, 2011. – 24 с.

24. Егорова А.Т. Показатели антропометрического обследования девочек-подростков и девушек Таймыра / А.Т. Егорова, Л.В. Синдеева, А.В. Курбатова // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. - № 6. – С.43-48.

25. Есаян А.М. Инфекции мочевых путей у детей: этиопатогенез, клиническая картина, диагностика, современные подходы к терапии / А.М. Есаян, А.Н. Нимгирова // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11, № 5. – С. 79-85.

26. Заглубина А.Н. Мониторинг чувствительности возбудителей инфекций мочевой системы у детей первых пяти лет жизни г. Ставрополя / А.Н. Заглубина, А.С. Калмыкова, В.Н. Муравьева // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2012. – № 1. – С. 29-32.

27. Зарытовская Н.В. Мониторинг состояния индивидуального здоровья детей и подростков г. Ставрополя : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / Н.В. Зарытовская ; Ставропол. гос. мед. акад. – Ставрополь, 2013. – 45 с.

28. Иванников А.И. Динамика и тенденции физического развития детей Воронежской области / А.И. Иванников, В.П. Ситникова, А.Н. Пашков // Вопросы

современной педиатрии. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 24-28.

29. Иванова И.В. Зависимость антропометрических показателей у подростков от массы тела при рождении / И.В. Иванова, Н.Л. Черная // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – № 5. – С. 79-82.

30. Игнатова М.С. Вопросы профилактики развития и прогрессирования хронических болезней почек у детей / М.С. Игнатова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – № 5. – С. 6-13.

31. Игнатова М.С. Проблемы нефрологии детского возраста на современном этапе развития медицины / М.С. Игнатова // Нефрология и диализ. – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 66-75.

32. Изаак С.И. Характеристика физического развития школьников различных регионов России / С.И. Изаак, Т.В. Панасюк // Гигиена и санитария. – 2005. – № 5. – С. 61-64.

33. Индекс массы тела в оценке состояния здоровья детей Воронежской области : метод. рекомендации / В.Н. Пенкин [и др.]. – Воронеж, 2003. – 22 с.

34. Инфекция мочевой системы у детей: современные подходы к диагностике и лечению / Н.А. Коровина [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15, № 21. – С. 1533-1543.

35. Инфекция мочевыводящих путей у детей. Клинические рекомендации [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_imvp.pdf.

36. Инфекция мочевых путей у детей: что нужно знать педиатру и нефрологу / И.Н. Захарова [и др.] // Медицинский совет. – 2015. – № 14. – С. 114-118.

37. Информативность региональных и международных стандартов оценки длины и массы тела детей и подростков / Ю.Г. Кузмичев [и др.] // Медицинский альманах. – 2015. – Т. 37, № 2. – С. 83-86.

38. Клинико-патогенетические аспекты повреждения почек при ожирении (обзор литературы) / А.А. Вялкова [и др.] // Нефрология. – 2014. – № 3. – С. 24-33.

39. Клинические практические рекомендации KDIGO по лечению гломерулонефритов. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Glomerulonephritis. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group [Электронный ресурс] // Kidney Int. Suppl. – 2012. – Vol. 2, № 2. – P. 1-164. – Режим доступа:

http://kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO%20GN%20Russian%20Full%20Text.pdf

40. Клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам». Версия-2015-02 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.fedlab.ru/upload/iblock/648/_-_-_-_-_.pdf

41. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с нефротическим синдромом [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_nefr.pdf.

42. Комарова О.В. Хроническая болезнь почек. Современные представления / О.В. Комарова // Российский педиатрический журнал. – 2011. – № 4. – С. 47-49.

43. Комиссия по ликвидации детского ожирения ВОЗ [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/end-childhood-obesity/faq/ru/>.

44. Кузина Ю.О. Варианты дебюта нефротического синдрома у детей / Ю.О. Кузина // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. – Т. 5, № 5. – С. 763.

45. Кучма В.Р. Информативность оценки физического развития детей и подростков при популяционных исследованиях / В.Р. Кучма, Н.А. Скоблина // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 26-28.

46. Кучма В.Р. Современные проблемы оценки физического развития детей в системе медицинской профилактики / В.Р. Кучма, Н.А. Скоблина // Вестник Российской Академии Медицинских Наук. – 2009. – № 5. – С. 19-21.

47. Ландышев Ю.С. Механизмы действия и основные терапевтические эффекты глюкокортикоидов / Ю.С. Ландышев // Амурский медицинский журнал. – 2014. – Т. 5, № 1. – С. 10-29.

48. Лощенко М.А. Физическое и половое развитие подростков с хронической почечной патологией : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.А. Лощенко ; Дальневост. науч. центр физиологии и патологии дыхания Сибирск. отд-я РАМН. – Хабаровск, 2013. – 24 с.

49. Львович И.Я. Анализ возрастной динамики индекса массы тела у детей с применением квантильно-регрессионных моделей / И.Я. Львович, О.В. Минакова, В.П. Ситникова // Вестник Воронежского государственного технического университета. – 2009. – Т. 5, № 9. – С. 157-163.

50. Львович И.Я. Информационная технология интеллектуализации процесса диагностики физического развития детей / И.Я. Львович, О.В. Минакова, В.П. Ситникова // Вестник Воронежского института высоких технологий. – 2008. – № 3. – С. 112-115.

51. Львович И.Я. Определение справочных показателей физического развития детей с применением LMS-метода / И.Я. Львович, О.В. Минакова, В.П. Ситникова // Вестник Воронежского государственного технического университета. – 2007. – Т. 3, № 10. – С. 96-101.

52. Малиевский О.А. Выявление эндокринных заболеваний при проведении медицинских осмотров несовершеннолетних : метод. пособие / О.А. Малиевский – Москва : Практика, 2015. – 40 с.

53. Мальцев С.В. Показатели физического развития и белково-энергетического статуса у здоровых подростков и при дефиците массы тела в Республике Татарстан / С.В. Мальцев, Р.Т. Зарипова, Л.Н. Заболотная // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – № 6. – С. 92-98.

54. Методы изучения и оценки физического развития детей и подростков : учеб. пособие / Е.С. Богомолова [и др.] ; под ред. Е.С. Богомоловой. – Нижний Новгород : Изд-во НГМУ, 2015. – 92 с.

55. Миняйлова Н.Н. Клинико-метаболические аспекты диагностики ожирения и его различных форм у детей и подростков : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : / Н.Н. Миняйлова ; Сиб. гос. мед. ун-т. – Томск, 2012. – 45 с.

56. Мониторинг диспансеризации детского населения: состояние и задачи

по повышению его эффективности / В.И. Широкова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – № 4. – С. 4-10.

57. Мониторинг пищевого статуса школьников города Нижнего Новгорода (1980-2015 гг.) / Е.С. Богомолова [и др.] // Фармакотерапия и диетология в педиатрии : сб. тез. Всерос. науч.-практ. конф. – Нижний Новгород, 2016. – С. 39-42.

58. Назарова Е.В. Динамика показателей длины и массы тела детей дошкольного возраста г. Нижний Новгород (1971-2012 гг.) / Е.В. Назарова, Ю.Г. Кузмичев, Е.А Жукова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2014. – Т. 93, № 1. – С. 128-132.

59. Намазова-Баранова Л.С. Ожирение / Л.С. Намазова-Баранова, А.Б. Ресненко. – Москва : ПедиатрЪ, 2012. – 24 с.

60. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.nephro.ru/content/files/standards/ckdru.pdf>

61. Нефротический синдром / А.Н. Цыгин [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2006. – Т. 3, № 5. – С. 41-47.

62. Николаев А.Н. Анализ ведущих факторов прогрессирования хронической болезни почек (обзор литературы) / А.Н. Николаев // Нефрология и диализ. – 2011. – Т. 13, № 4. – С. 396-402.

63. Николаева С.Н. Особенности поражения почек у детей с ожирением : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.Н. Николаева ; Оренбург. гос. мед. акад. – Оренбург, 2010. – 28 с.

64. Обухова В.А. Предикторы рецидивирования стероид-чувствительного нефротического синдрома у детей / В.А. Обухова, В.В. Длин // Нефрология и диализ. – 2013. – Т. 15, № 4. – С. 375-376.

65. Обухова В.А. Факторы риска часто рецидивирующего течения стероид-чувствительного нефротического синдрома у детей / В.А. Обухова, В.В. Длин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – № 6. – С. 79-83.

66. Ожирение и избыточный вес [Электронный ресурс] // Информационный бюллетень ВОЗ, 2017. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>

67. Ожирение у детей – критерии диагностики и клинические проявления / Е.В. Павловская [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 18-22.

68. Опыт лечения рекомбинантным человеческим гормоном роста низкорослых детей с хронической почечной недостаточностью / М.В. Кварацхелия [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – № 5. – С. 65-72.

69. Основные закономерности морфофункционального развития детей и подростков в современных условиях / А.А. Баранов [и др.] // Вестник РАМН. – 2012. – № 12. – С. 35-40.

70. Особенности линейного роста у детей с хроническими нефропатиями / А.П. Швырев [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2007. - № 3. – С. 23-25.

71. Особенности пищевого поведения детей и подростков крупных городов (на примере школьников Москвы и Мурманска) / А.А. Александров [и др.] // Вопросы питания. – 2014. – № 4. – С. 67-74.

72. Особенности течения острого пиелонефрита у детей на современном этапе / А.Н. Ни [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. №5. – С. 241.

73. Оценка показателей физического развития детей в системе мониторинга здоровья населения, методические подходы / А.И. Иванников [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 170-173.

74. Оценка физического развития подростков Новосибирска за 2000–2013 годы / Е.П. Тимофеева [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2015. – Т. 10, № 6. – С. 55-60.

75. Пенкин В.Н. Территориальные стандарты и показатели физического развития детей Воронежской области : информационно-методическое пособие (справочник) для педиатров и врачей общей практики, интернов, клинических ординаторов / В.Н. Пенкин, В.П. Ситникова. – Воронеж, 2003. – 47 с.

76. Петеркова В.А. К вопросу о новой классификации ожирения у детей и подростков / В.А. Петеркова, О.В. Васюкова // Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т. 61, № 2. – С. 39-44.

77. Петеркова В.А. Ожирение в детском возрасте / В.А. Петеркова, О.В. Ремизов // Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – Москва : МИА, 2006. – С. 312-329.

78. Петросян Э.К. Лечение и профилактика рецидивирующей инфекции мочевых путей у детей / Э.К. Петросян, В.А. Гаврилова, А.Ю. Резников // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – №1. – С. 84-88.

79. Платонова А.Г. Информативность международных стандартов при оценке физического развития украинских школьников / А.Г. Платонова // Гигиена и санитария. – 2010. – № 6. – С. 58-60.

80. Плешкова Е.М. Дифференцированный подход к верификации мочевого синдрома в лечебно-профилактических учреждениях при инфекциях органов мочевой системы у детей / Е.М. Плешкова, А.А. Яйленко // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 6. – С. 89-95.

81. Показатели физического развития детского населения Воронежской области на рубеже второго и третьего тысячелетий / А.И. Иванников [и др.] – Москва ; Воронеж, 2005. – 121 с.

82. Полунина А.Г. Стероидная миопатия / А.Г. Полунина, Ф.В. Исаев, М.А. Демьянова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 10-2. – С. 60-64.

83. Пономарева А.А. Применение фармакоэкономических методов для подбора оптимальной схемы антибактериальной терапии пиелонефрита у детей / А.А. Пономарева // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2016. – Т. 4, № 1. –

С. 216.

84. Посохова Н.В. Ожирение как фактор формирования артериальной гипертензии у детей и подростков // Н.В. Посохова, Н.В. Болотова // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2015. – Т. 94, № 5. – С. 127-131.

85. Приказ Минздрава РФ от 30.12.2003 № 621 «О комплексной оценке состояния здоровья детей» (вместе с «Инструкцией по комплексной оценке состояния здоровья детей») [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_126812/

86. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование / В.А. Тутельян [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2014. – Т. 93, № 5. – С. 28-31.

87. Распространенность ожирения у детей дошкольного и школьного возраста в Российской Федерации / И.Я. Конь [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2011. – Т. 9, № 4. – С. 5-8.

88. Рекомендации KDIGO по клинической практике ведения реципиентов трансплантата почки / Нефрология. – 2011. – Т. 15, № 3. – С. 76-119.

89. Ретроспективная оценка антропометрических показателей детей России в 1994-2012 гг. по новым стандартам ВОЗ / А.Н. Мартинчик [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского – 2015. – № 1. – С. 156-160.

90. Роль социально-экономического статуса семьи в формировании физического здоровья школьников / В.Т. Манчук [и др.] // Здравоохранение Российской Федерации. – 2010. – № 3. – С. 51-53.

91. Сатыбалдыев А.М. Глюкокортикоидный синдром Кушинга в практике ревматолога (обзор литературы) / А.М. Сатыбалдыев // Современная ревматология. – 2013. – № 4. – С. 78-84.

92. Связь между избыточной массой тела и фактическим потреблением кондитерских изделий, продуктов быстрого приготовления (fast food) и сладких безалкогольных газированных напитков (мультицентровое исследование российских школьников) / И.Я. Конь [и др.] // Вопросы питания. – 2010. – Т. 79, № 1. – С. 52-55.

93. Сергеева Т.В. Семиотика болезней почек и мочевыводящих путей / Т.В. Сергеева // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011. – Т. 3, № 5. – С. 5-13.

94. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011) / И.С. Палагин [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Т. 14, № 4. – С. 280-302.

95. Состояние здоровья детей как фактор национальной безопасности / Л.А. Щеплягина [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2005. – № 2. – С. 4-8.

96. Социальные детерминанты здоровья и благополучия подростков. Исследование «Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья»: международный отчет по результатам обследования 2009-2010 гг. [Электронный ресурс] / под ред. С. Currie [и др.]. – Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2012. – Режим доступа: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/181551/E96444_part1-Rus.pdf.

97. Сравнение способов представления справочных показателей длины и массы тела детей / И.Я. Львович [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 737-741.

98. Сравнительная характеристика физического развития детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом / В.П. Ситникова [и др.] // Нефрология. – 2012. – Т. 16, № 3, Вып. 2. – С. 61-67.

99. Сравнительный ретроспективный анализ физического и биологического развития школьников Москвы / В.Р. Кучма [и др.] // Гигиена и санитария. – 2012. – № 4. – С. 47-52.

100. Стандартные показатели ВОЗ в области развития ребенка: методы и разработки. Длина тела/рост-возраст, масса тела-возраст, масса тела-длина тела, масса тела-рост и индекс массы тела-возраст [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.who.int/childgrowth/standards/tr_summary/ru/

101. Страчунский Л.С. Глюкокортикоидные препараты. Методическое пособие [Электронный ресурс] / Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов. – Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/rus/all/metod/gk/>.

102. Суханов А.В. Ассоциация массы тела с состоянием когнитивных функций в подростковом возрасте: популяционное исследование / А.В. Суханов, Д.В. Денисова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2011. – Т. 90, № 6. – С. 22-28.

103. Терехин С.С. Профилактика прогрессирования хронической болезни почек у детей с обструктивными уropатиями на основе клинико-функционального мониторинга : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.С. Терехин ; Самар. гос. мед. ун-т. – Самара, 2013. – 25 с.

104. Торопцова Н.В. Глюкокортикоидный остеопороз: диагностика, профилактика и лечение / Н.В. Торопцова // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52, № 4. – С. 423-429.

105. Торопцова Н.В. Глюкокортикоидный остеопороз: особенности терапии / Н.В. Торопцова, И.А. Баранова // Современная ревматология. – 2013. – № 4. – С. 33-37.

106. Узунова А.Н. Особенности физического развития подростков Челябинска – промышленного центра Южного Урала / А.Н. Узунова, С.Ю. Петрунина, А.Р. Шарипов // Педиатрия. – 2013. – № 2. – С. 165-169.

107. Универсальная оценка физического развития младших школьников : пособие для медицинских работников / А.А. Баранов [и др.]. – Москва : РОШУМЗ, 2010. – 34 с.

108. Учакина Р.В. Физическое развитие подростков с хронической почечной патологией / Р.В. Учакина, М.А. Лощенко, В.К. Козлов // Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 38-40.

109. Факты и данные о детском ожирении. Комиссия по ликвидации детского ожирения ВОЗ [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/end-childhood-obesity/facts/ru/>.

110. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков // Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / под ред. И.И. Дедова и В.А. Петерковой. – Москва : Практика, 2014. – С. 163-182.

111. Федорова Е.Ю. Ожирение и почки: механизмы повреждения почек при ожирении / Е.Ю. Федорова, Е.А. Краснова, М.В. Шестакова // Ожирение и метаболизм. – 2006. – № 1. – С. 22-28.

112. Физическое развитие детей и подростков Российской Федерации : сб. материалов / под ред. А.А. Баранова, В.Р. Кучмы. – Москва : ПедиатрЪ, 2013. – Вып. VI. – 192 с.

113. Физическое развитие современных школьников Нижнего Новгорода / Е.С. Богомоллова [и др.] // Медицинский альманах. – 2012. – № 3 (22). – С. 193-198.

114. Фролов С.В. Результаты регионального мониторинга состояния здоровья школьников / С.В. Фролов, М.А. Лядов, А.Ю. Козлова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. - № 2. – С. 80-84.

115. Характеристика морфофункциональных показателей московских школьников 8-15 лет (по результатам лонгитудинальных исследований) / В.Р. Кучма [и др.] // Вестник Московского университета. Серия XXIII Антропология. – 2012. – № 1. – С. 76-83.

116. Характеристика питания детей в возрасте 12-36 месяцев, проживающих в условиях мегаполиса России / И.М. Гусева [и др.] // Вопросы питания. – 2014. – Т. 83, № S3. – С. 71-72.

117. Характеристика пищевого статуса и основного обмена у детей различного возраста с избыточной массой тела и ожирением / Е.В. Павловская [и др.] // Вопросы питания. – 2014. – № 4. – С. 42-51.

118. Хомич М.М. Физическое развитие детей в семьях с различным материальным положением / М.М. Хомич, И.А. Леонова // Гигиена и санитария. – 2010. – № 2. – С. 72-74.

119. Хронические болезни почек в детском возрасте / М.С. Игнатова [и др.] // Нефрология и диализ. – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 315-321.

120. Чагаева Н.В. Мониторинг физического развития детей / Н.В. Чагаева // Вятский медицинский вестник. – 2010. – № 3. – С. 63-68.
121. Чащина И.Л. Место цефалоспоринов в терапии инфекций мочевыводящих путей у детей / И.Л. Чащина, В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 158-161.
122. Швырев А.П. Возрастные особенности нефропатий и технология оценки эффективности их медицинского обеспечения : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.П. Швырев ; Воронеж. гос. мед. акад. – Воронеж, 2005. – 47 с.
123. Швырев А.П. Особенности физического развития детей с нефропатиями / А.П. Швырев, В.П. Ситникова, О.В. Минакова // Воронеж, 2010. – 131 с.
124. Швырев А.П. Особенности физического развития у девочек с пиелонефритом / А.П. Швырев // Российский педиатрический журнал. – 2005. – № 4. – С. 12-15.
125. Ямпольская Ю.А. Региональное разнообразие и стандартизованная оценка физического развития детей и подростков / Ю.А. Ямпольская // Педиатрия. – 2005. – № 6. – С. 73-76.
126. A common RET variant is associated with reduced newborn kidney size and function / Z. Zhung [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 19. – P. 2027-2034.
127. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine / G.J. Schwartz [et al.] // Pediatrics. – 1976. – Vol. 58. – P. 259-263.
128. Acute pyelonephritis in children / W. Morello [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2016. – Vol. 31, № 8. – P. 1253-1265.
129. Adiponectin in children with chronic kidney disease: role of adiposity and kidney dysfunction / M. Mitsniefes [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2007. – Vol. 2, № 1. – P. 46-50.

130. Adiponectin, resistin and leptin in paediatric chronic renal failure: correlation with auxological and endocrine profiles / M.C. Maggio [et al.] // *J. Nephrol.* – 2014. – Vol. 27, № 3. – P. 275-279.

131. Adrenocortical suppression in children with nephrotic syndrome treated with corticosteroids (The 17th IPNA Congress, Iguaçu, Brazil, September 2016) / M. Mantan [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2016. – Vol. 31, № 10. – P. 1842.

132. Adult height in patients with advanced CKD requiring renal replacement therapy during childhood / J. Harambat [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. 92-99.

133. Alharthi A.A. Patterns of Childhood Steroid-Sensitive and Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Saudi Children: Clinicopathological Study of 87 Cases / A.A. Alharthi // *Clinical Pediatrics.* – 2017. – Vol. 56, № 2. – P. 177-183.

134. Ali S.H. The predictive factors for relapses in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome / S.H. Ali, A.M. Ali, A.H. Najim // *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* – 2016. – Vol. 27, № 1. – P. 67-72.

135. Alicic R.Z. Direct and indirect effects of obesity on the kidney / R.Z. Alicic, R. Patakoti, K.R. Tuttle // *Adv. Chronic Kidney Dis.* – 2013. – Vol. 20, № 2. – P. 121-127.

136. Aljebab F. Long-course oral corticosteroid toxicity in children / F. Aljebab, I. Choonara, S. Conroy // *Arch. Dis. Child.* – 2016. – Vol. 101, № 9. – e2.

137. Aljebab F. Systematic review of the toxicity of long-course oral corticosteroids in children / F. Aljebab, I. Choonara, S. Conroy // *PLoS ONE.* – 2017. – Vol. 12, № 1. – e0170259.

138. Aljebab F. Systematic review of the toxicity of short-course oral corticosteroids in children / F. Aljebab, I. Choonara, S. Conroy // *Arch. Dis. Child.* – 2016. – Vol. 101. – P. 365-370.

139. Anthropometric measures and risk of death in children with end stage renal disease / C.S. Wong [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2000. – Vol. 36. – P. 811-819.

140. Antibiotic effects on gut microbiota and metabolism are host dependent / S.

Fujisaka [et al.] // J. Clin. Invest. – 2016. – Vol. 126, N. 12. – P. 4430-4443.

141. Antibiotic Exposure in Early Life Increases Risk of Childhood Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis / X. Shao [et al.] // Front. Endocrinol. (Lausanne). – 2017. – Vol. 8. – Art. 170.

142. Antibiotics for acute pyelonephritis in children / Y. Strohmeier [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2014. – № 7. – Art. CD003772.

143. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. The RIVUR Trial Investigators / A. Hoberman [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 370. – P. 2367-2376.

144. Antimicrobial sensitivity pattern among CAKUT patients with UTI: a single center experience (The 17th IPNA Congress, Iguaçu, Brazil, September 2016) / N. Okoronkwo [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2016. – Vol. 31, № 10. – P. 1795.

145. Applied Linear Statistical Models / M. Kutner [et al.]. – Homewood, IL. : McGraw-Hill/Irwin, 2004. – 1424 p.

146. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study / K.K. Ong [et al.] // BMJ. – 2000. – Vol. 320. – P. 967-971.

147. Association of Body Mass Index with Patient-Centered Outcomes in Children with ESRD / E. Ku [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2016. – Vol. 27, № 2. – P. 551-558.

148. Association of Childhood Obesity and the Immune System: A Systematic Review of Reviews / R. Kelishadi [et al.] // Childhood Obesity. – 2017. – Vol. 13, № 4. – P. 332-346.

149. Association of chronic kidney disease with muscle deficits in children / B.J. Foster [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2011. – Vol. 22. – P. 377-386.

150. Associations of prenatal and childhood antibiotic use with child body mass index at age 3 years / M.N. Poulsen [et al.] // Obesity (Silver Spring). – 2017. – Vol. 25, № 2. – P. 438-444.

151. Behavioral abnormalities in children with new-onset nephrotic syndrome receiving corticosteroid therapy: results of a prospective longitudinal study / A. Upadhyay [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2016. – Vol. 31, № 2. – P. 233-238.

152. Bensman A. International Vesicoureteral Reflux Study: unsolved questions remaining / A. Bensman, T. Ulinski // *Pediatr. Nephrol.* – 2006. – Vol. 21, № 6. – P. 757-758.

153. Best practice guidelines for idiopathic nephrotic syndrome: recommendations versus reality / A. Pasini [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2015. – Vol. 30, № 1. – P. 91-101.

154. Birth parameters and parental height predict growth outcome in children with chronic kidney disease / D. Franke [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2013. – Vol. 28. – P. 2335-2341.

155. Blood coagulation and fibrinolysis in patients with Cushing's syndrome: increased plasminogen activator inhibitor-1, decreased tissue factor pathway inhibitor, and unchanged thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels / C.I. Erem [et al.] // *J. Endocrinol. Inves.* – 2009. – Vol. 32, № 2. – P. 169-174.

156. Body mass index in 1.2 million adolescents and risk for end-stage renal disease / A. Vivante [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 172 (21). – P. 1644-1650.

157. Branca F. Проблема ожирения в Европейском регионе ВОЗ и стратегии ее решения (The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response) [Электронный ресурс] / F. Branca, H. Nikogosian, T. Lobstein. – ВОЗ, Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2009. - 408 с. – Режим доступа: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/74747/E90711R.pdf.

158. Broyer M. Growth rate in children receiving alternate-day corticosteroid treatment after kidney transplantation / M. Broyer, G. Guest, M.F. Gagnadoux // *J. Pediatr.* – 1992. – Vol. 120. – P. 721-725.

159. Butte N.F. Evaluation of the feasibility of international growth standards for school-aged children and adolescents / N.F. Butte, C. Garza, M. de Onis // *J. Nutr.* –

2007. – Vol. 137, № 1. – P. 153-157.

160. Canadian Institute for Health Information. Canadian Organ Replacement Register Annual Report: Treatment of End-Stage Organ Failure in Canada, 2003 to 2012 [Electronic resource]. – Ottawa, ON: CIHI; 2012. – 132 p. – Available at: https://secure.cihi.ca/free_products/2014_CORR_Annual_Report_EN.pdf.

161. Catch-down growth during infancy of children born small (SGA) or appropriate (AGA) for gestational age with short-statured parents / T.M. Volkl [et al.] // J. Pediatr. – 2006. – Vol. 148. – P. 747-752.

162. Center for Disease Control and Prevention (2000) Clinical growth charts [Electronic resource]. – Available at: <http://www.cdc.gov/growthcharts/>.

163. Changes in bacterial resistance patterns of pediatric community-acquired Gram(-) urinary tract infections (The IPNA Congress, 30 August - 3 September 2013, Shanghai, China) / I. Gokce [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2013. – Vol. 28, № 8. – P. 1386.

164. Child and adolescent obesity: part of a bigger picture / T. Lobstein [et al.] // Lancet. – 2015. – Vol. 385, № 9986. – P. 2510-2520.

165. Chronic kidney disease in children / F. Becherucci [et al.] // Clin. Kidney J. – 2016. – Vol. 9, № 4. – P. 583-591.

166. CKiD (CKD in Children) Prospective Cohort Study: A Review of Current Findings / C.J. Wong [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2012. – Vol. 60, № 6. – P. 1002-1011.

167. Cliff-Eribo K.O. Systematic review of paediatric studies of adverse drug reactions from pharmacovigilance databases / K.O. Cliff-Eribo, H. Sammons, I. Choonara // Expert Opin. Drug Saf. – 2016. – Vol. 15, № 10. – P. 1321-1328.

168. Cole T.J. Body mass index reference curves for the UK, 1990 / T.J. Cole, J.V. Freeman, M.A. Preece // Arch. Dis. Child. – 1995. – Vol. 73, № 1. – P. 25-29.

169. Cole T.J. British 1990 growth reference centiles for weight, height, body mass index and head circumference fitted by maximum penalized likelihood / T.J. Cole, J.V. Freeman, M.A. Preece // Statistics in Medicine. – 1998. – Vol. 17. – P. 407-429.

170. Cole T.J. Centiles of body mass index for Dutch children aged 0-20 years in 1980 - a baseline to assess recent trends in obesity / T.J. Cole, M.J. Roede // *Ann. Hum. Biol.* – 1999. – Vol. 26. – P. 303-308.
171. Cole T.J. Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood / T.J. Cole, P.J. Green // *Statistics in Medicine.* – 1992. – Vol. 11. – P. 1305-1319.
172. Cole T.J. The development of growth references and growth charts / T.J. Cole // *Ann. Hum. Biol.* – 2012. – Vol. 3, № 5. – P. 382-394.
173. Cole T.J. The secular trend in human physical growth: a biological view / T.J. Cole // *Econ. Hum. Biol.* – 2003. – Vol. 1, № 2. – P. 161-168.
174. Construction of the World Health Organization child growth standards: selection of methods for attained growth curves / E. Borghi [et al.] // *Statistics in Medicine.* – 2006. – Vol. 25. – P. 247–265.
175. Correlates of leptin in children with chronic kidney disease / E. Nehus [et al.] // *J. Pediatr.* – 2014. – Vol. 165, № 4. – P. 825-829.
176. Corticosteroid free immunosuppression is associated with continuing improved growth in young children following kidney transplantation: long-term follow-up results from the twist randomized controlled trial / Webb N. [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2014. – Vol. 29. – P. 1683.
177. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children / D. Hahn [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – № 3. – Art. CD001533.
178. Cross sectional stature and weight reference curves for the UK, 1990 / J.V. Freeman [et al.] // *Arch. Dis. Child.* – 1995. – Vol. 73, № 1. – P. 17-24.
179. Cushing's Syndrome / R. Pivonello [et al.] // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2008. – V. 37, № 1. – P. 135-149.
180. De Nijs R.N. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a review on pathophysiology and treatment options / R.N. De Nijs // *Minerva Med.* – 2008. – Vol. 99, № 1. – P. 23-43.

181. De Onis M. Time for a New Growth Reference / M. de Onis, C. Garza, J.P. Habicht // *Pediatrics*. – 1997. – Vol. 100, № 5. – e8.
182. De Onis M. Worldwide practices in child growth monitoring / M. de Onis, T.M. Wijnhoven, A.W. Onyango // *J. Pediatr.* – 2004. – Vol. 144, № 4. – P. 461-465.
183. Decreased renal function in overweight and obese prepubertal children / L. Correia-Costa [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2015. – Vol. 78, № 4. – P. 436-444.
184. Determination of early urinary renal injury markers in obese children / N. Goknar [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2015. – Vol. 30, Is. 1. – P. 139-144.
185. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents / M. de Onis [et al.] // *Bull. World Health Organ.* – 2007. – Vol. 85, № 9. – P. 660-667.
186. Development of growth and body mass index after pediatric renal transplantation / U. Vester [et al.] // *Pediatr. Transplant.* – 2005. – Vol. 9, № 4. – P. 445-449.
187. Ding W. Early markers of obesity-related renal injury in childhood / W. Ding, R.H. Mak // *Pediatr. Nephrol.* – 2015. – Vol. 30. – P. 1-4.
188. Ding W. Impact of obesity on kidney function and blood pressure in children / W. Ding, W.W. Cheung, R.H. Mak // *World J. Nephrol.* – 2015. – Vol. 4, № 2. – P. 223-229.
189. Doyon A. The prodromal phase of obesity-related chronic kidney disease: early alterations in cardiovascular and renal function in obese children and adolescents / A. Doyon, F. Schaefer // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2013. – Vol. 28, Suppl. 4. – P. 50-57.
190. Duong D. The features of children with the first E.coli induced febrile urinary tract infection at pediatric ward, FV hospital, HCMC, VN (The 17th IPNA Congress, Iguaçu, Brazil, September 2016) / Duong D. // *Pediatr. Nephrol.* – 2016. – Vol. 31, № 10. – P. 1801.

191. Early age at debut is a predictor of steroid-dependent and frequent relapsing nephrotic syndrome // R.F. Andersen [et al.] // *Pediatric Nephrology*. – 2010. – Vol. 25. – P. 1299-1304.

192. Early-Life Antibiotic Exposure, Gut Microbiota Development, and Predisposition to Obesity / M.B. Azad [et al.] // *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.* – 2017. – Vol. 88. – P. 67-79.

193. Early-life overweight trajectory and CKD in the 1946 British birth cohort study / R.J. Silverwood [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2013. – Vol. 62, № 2. – P. 276-284.

194. Eating disorder pathology in adolescents participating in a lifestyle intervention for obesity: associations with weight change, general psychopathology and health-related quality of life / K.E. Giel [et al.] // *Obes. Facts.* – 2013. – Vol. 6, № 4. – P. 307-316.

195. EAU Guidelines on Vesicoureteral Reflux in Children / S. Tekgul [et al.] // *European Urology*. – 2012. – Vol. 62. – P. 534-542.

196. Edmonson M.B. Weight Gain and Obesity in Infants and Young Children Exposed to Prolonged Antibiotic Prophylaxis / M.B. Edmonson, J.C. Eickhoff // *JAMA Pediatr.* – 2017. – Vol. 171, № 2. – P. 150-156.

197. Effect of obesity on inflammatory markers and renal functions / N. Cindik [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2005. – Vol. 94, № 12. – P. 1732-1737.

198. Effect of renal transplantation in childhood on longitudinal growth and adult height / R. Nissel [et al.] // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 66, № 2. – P. 792-800.

199. Effects of short-term glucocorticoids on hemostatic factors in healthy volunteers / D.J. Brotman [et al.] // *Thromb. Res.* – 2006. – Vol. 118, № 2. – P. 247-252.

200. Eknoyan G. KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification Kidney Disease Outcome Quality Initiative / G. Eknoyan, N.W. Levin // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 39. – P. 14-214.

201. Elevated postvoid residual urine volume predicting recurrence of urinary

tract infections in toilet-trained children / S.J. Chang [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2015. – Vol. 30, № 7. – P. 1131-1137.

202. Epidemic of childhood obesity: implications for kidney disease / Y. Wang [et al.] // *Adv. Chronic Kidney Dis.* – 2006. – Vol. 13, № 4. – P. 336-351.

203. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey / T.J. Cole [et al.] // *BMJ.* – 2000. – Vol. 320, № 6. – P. 1240-1243.

204. Factors affecting growth and final adult height after pediatric renal transplantation // H.W. Jung [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2013. – Vol. 45, № 1. – P. 108-114.

205. Faerstein E. Adolphe Quetelet: statistician and more / E. Faerstein, W. Jr. Winkelstein // *Epidemiology.* – 2012. – Vol. 23, № 5. – P. 762-763.

206. Field-Testing the WHO Child Growth Standards in Four Countries / A.W. Onyango [et al.] // *J. Nutr.* – 2007. – Vol. 137. – P. 149-152.

207. Fillion M.L. Vesicoureteric reflux and reflux nephropathy: from mouse models to childhood disease / M.L. Fillion, C.L. Watt, I.R. Gupta // *Pediatr. Nephrol.* – 2014. – Vol.29, № 4. – P. 757-766.

208. Final height in children with chronic renal failure who have not received growth hormone / J.L. André [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2003. – Vol. 18, № 7. – P. 685-691.

209. Fine R.N. Etiology and treatment of growth retardation in children with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a historical perspective / R.N. Fine // *Pediatr. Nephrol.* – 2010. – Vol. 25. – P. 725–732.

210. Fine R.N. Management of growth retardation in pediatric recipients of renal allografts / R.N. Fine // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* – 2007. – Vol. 3, № 6. – P. 318-324.

211. Fine R.N. What have 20 years of data from the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study taught us about growth following renal transplantation in infants, children, and adolescents with end-stage renal disease? / R.N. Fine, K. Martz, D. Stablein // *Pediatr. Nephrol.* – 2010. – Vol. 25, № 4. – P. 739-746.

212. Follow-up and treatment of growth retardation in children with nephrotic syndrome (The 17th IPNA Congress, Iguaçu, Brazil, September 2016) / M. Zhang [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2016. – Vol. 31, № 10. – P. 1868.

213. Fujinaga S. Early identification of steroid dependency in Japanese children with steroid-sensitive nephrotic syndrome undergoing short-term initial steroid therapy / S. Fujinaga, D. Hirano, N. Nishizaki // *Pediatr. Nephrol.* – 2011. – Vol. 26. – P. 485-486.

214. Functional and structural changes in the kidneys in the early stages of obesity / J.R. Henegar [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001. – Vol. 12. – P. 1211-1217.

215. Gender-specific growth patterns of transversal body dimension in Croatian children and youth (2 to 18 years of age) / M. Zivcinkjak [et al.] // *Coll. Antropol.* – 2008. – Vol. 32. – P. 419-431.

216. Glomerular filtration rate and cardiometabolic risk in an outpatient pediatric population with high prevalence of obesity / P. Di Bonito [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2014. – Vol. 22, № 2. – P. 585-589.

217. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy / O. Schakman [et al.] // *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. – 2013. – Vol. 45, № 10. – P. 2163-2172.

218. Glucocorticoids increase skeletal muscle NF- κ B inducing kinase (NIK): links to muscle atrophy / C.S. Fry [et al.] // *Physiol. Rep.* – 2016. – Vol. 4 (21). – e13014.

219. Growth and glucocorticoids in children with kidney disease / L.B. Travis [et al.] // *Kidney Int.* – 1978. – Vol. 14, № 4. – P. 365-368.

220. Growth during the first two years predicts pre-school height in children born with very low birth weight (VLBW): results of a study of 1,320 children in Germany / B. Yrebar [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2007. – Vol. 62. – P. 209-214.

221. Growth evaluation in children with vesicoureteral reflux / A. Keskinoglu [et al.] // *Minerva Pediatr.* – 2017. – Vol. 69, № 2. – P. 129-134.

222. Growth failure, risk of hospitalization and death for children with end stage

renal disease / S.L. Furth [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2002. – Vol. 17. – P. 450-455.

223. Growth impairment in children with pre-dialysis chronic kidney disease in Japan / Y. Hamasaki [et al.] // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2015. – Vol. 19, № 6. – P. 1142-1148.

224. Growth in children with chronic kidney disease: 13 years follow up study / P. Salević [et al.] // *J. Nephrol.* – 2014. – Vol. 27, № 5. – P. 537-544.

225. Growth in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children Study / N.M. Rodig [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2014. – Vol. 29, № 10. – P. 1987-1995.

226. Growth of Belgian and Norwegian children compared to the WHO growth standards: prevalence below -2 and above +2 SD and the effect of breastfeeding / P.B. Júlíusson [et al.] // *Arch. Dis. Child.* – 2011. – Vol. 96, № 10. – P. 916-921.

227. Growth pattern of children with chronic kidney disease on conservative management in pediatric nephrology unit (The 17th IPNA Congress, Iguaçu, Brazil, September 2016) / V. Choudhary [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2016. – Vol. 31, № 10. – P. 1921.

228. Growth reference charts for use in the United Kingdom / C.M. Wright [et al.] // *Arch. Dis. Child.* – 2002. – Vol. 86. – P. 11-14.

229. Gunta S.S. Is obesity a risk factor for chronic kidney disease in children? / S.S. Gunta, R.H. Mak // *Pediatr. Nephrol.* – 2013. – Vol. 28. – P. 1949-1956.

230. Haas J.D. Interpopulation variation in height among children 7 to 18 years of age / J.D. Haas, F. Campirano // *Food Nutr. Bull.* – 2006. – Vol. 27, № 4 (Suppl. Growth Standard). – S. 212-223.

231. Hartung E.A. Growth in children on renal replacement therapy: a shrinking problem? / E.A. Hartung, S.L. Furth // *Pediatr. Nephrol.* – 2013. – Vol. 28, Is. 10. – P. 1905-1908.

232. Hasselgren P.O. Glucocorticoids and muscle catabolism / P.O. Hasselgren // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 1999. – Vol. 2, № 3. – P. 201-205.

233. Hjorten R. Long-term outcomes of childhood onset nephrotic syndrome / R.

Hjorten, Z. Anwar, K.J. Reidy // *Frontiers in Pediatrics*. – 2016. – Vol. 4. – Art. 53.

234. Hodson E.M. Growth hormone for children with chronic kidney disease / E.M. Hodson, N.S. Willis, J.C. Craig // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – Vol. 15, № 2. – CD003264.

235. Hughson M. Glomerular number and size in autopsy kidney: the relationship to birth weight / M. Hughson, A.B. Farris, R. Douglas-Denton // *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 63. – P. 2113-2122.

236. Impact of age on height growth after pediatric kidney transplantation / S.S.K. Komi [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2016. – Vol. 31, № 10. – P. 1948.

237. Impact of cumulative doses of cortisone on growth and bone mineral density in patients with nephrotic syndrome / D. Ribeiro [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2013. – Vol. 28, № 8. – P. 1615.

238. Impact of obesity on childhood kidney / K. Kaneko [et al.] // *Pediatr. Rep.* – 2011. – Vol. 30, № 3(4). – e27.

239. Implications for kidney disease in obese children and adolescents / A. Savino [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2011. – Vol. 26, № 5. – P. 749-758.

240. Implications of adopting the WHO 2006 Child Growth Standard in the UK: two prospective cohort studies / C. Wright [et al.] // *Arch. Dis. Child.* – 2008. – Vol. 93. – P. 566-569.

241. Infection and antibiotic use in infancy and risk of childhood obesity: a longitudinal birth cohort study / D.K. Li [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2017. – Vol. 5, № 1. – P. 18-25.

242. Interpretation of body mass index in children with CKD / T. Gao [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2012. – Vol. 7. – P. 558-564.

243. Interventions for primary vesicoureteric reflux / E.V. Nagler [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011. – Vol. 15, № 6. – CD001532.

244. Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2 to 20 yr.) / E. Cacciari [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2006. – Vol. 29, № 7. – P. 581-593.

245. Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (6-20 y) / E. Cacciari [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2002. – Vol. 56, № 2. – P. 171-180.
246. Kaya M.S. Renal damage in obese children / M.S. Kaya, F. Sonmez, I. Girisgen (The 17th IPNA Congress, Iguacu, Brazil, September 2016) // *Pediatr. Nephrol.* – 2016. – Vol. 31, № 10. – P. 1964.
247. Krmar R.T. Chronic kidney disease: Obesity in children with end-stage renal disease / R.T. Krmar, P. Bárány // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2013. – Vol. 9, № 12. – P. 707-708.
248. Kuizon B.D. Growth retardation in children with chronic renal failure / B.D. Kuizon, I.B. Salusky // *J. Bone Miner. Res.* – 1999. – Vol. 14. – P. 1680-1690.
249. Linear growth in pediatric hemodialysis patients / G. Gorman [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2008. – Vol. 23, № 1. – P. 123-127.
250. Lombel R.M. Treatment of steroidsensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO / R.M. Lombel, D.S. Gipson, E.M. Hodson // *Pediatr. Nephrol.* – 2013. – Vol. 28. – P. 415-426.
251. Long-term outcome of biopsy-proven, frequently relapsing minimal-change nephrotic syndrome in children / H.A. Kyrieleis [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 4, № 10. – P. 1593-1600.
252. Long-term outcomes in idiopathic nephrotic syndrome: from childhood to adulthood / P. Skrzypczyk [et al.] // *Clin. Nephrol.* – 2014. – Vol. 81, № 3. – P. 166-173.
253. Long-term steroid treatment and growth: a study in steroid-dependent nephrotic syndrome / J. Simmonds [et al.] // *Arch. Dis. Child.* – 2010. – Vol. 95, № 2. – P. 146-149.
254. Lower urinary tract dysfunction is frequently seen in urinary tract infections in children and is often associated with reduced quality of life / B. Bulum [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2014. – Vol. 103, № 10. – P. 454-458.

255. Magiakou M.A. Hypertension in Cushing's syndrome / M.A. Magiakou, P. Smyrnaki, G.P. Chrousos // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 20, № 3, – P. 467-482.

256. Mahesh S. Growth hormone axis in chronic kidney disease / S. Mahesh, F. Kaskel // *Pediatr. Nephrol.* – 2008. – Vol. 23 (Suppl. 1). – P. 41-48.

257. Marginean O. Growth suppression in children with frequently-relapsing/steroid-dependent nephrotic syndrome (The 17th IPNA Congress, Iguaçu, Brazil, September 2016) / O. Marginean, A.R. Constantinescu // *Pediatr. Nephrol.* – 2016. – Vol. 31, № 10. – P. 1845.

258. Measurement and standardization protocols for anthropometry used in the construction of a new international growth reference / M. de Onis [et al.] // *Food Nutr. Bull.* – 2004. – Vol. 25. – S. 27-36.

259. Metabolic abnormalities, cardiovascular disease risk factors and GFR decline in children with chronic kidney disease / S.L. Furth [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2011. – Vol. 6. – P. 2132-2140.

260. Miteva-Choumnaieva P. Treatment with recombinant human growth hormone in children under three years of age with chronic kidney disease and growth retardation (The 17th IPNA Congress, Iguaçu, Brazil, September 2016) / P. Miteva-Choumnaieva, D. Roussinov // *Pediatr. Nephrol.* – 2016. – Vol. 31, № 10. – P. 1921.

261. Montini G. Febrile urinary tract infections in children / G. Montini, K. Tullus, I. Hewitt // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 239-250.

262. Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis: 10-year follow-up of a randomized controlled trial / K. Ishikura [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2015. – Vol. 30, № 3. – P. 459-468.

263. Natale V. Worldwide variation in human growth and the World Health Organization growth standards: a systematic review / V. Natale, A. Rajagopalan // *BMJ Open.* – 2014. – Vol. 4 (1). – e003735.

264. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcome Quality Initiative: National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcome Quality Initiative clinical

practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification and stratification / R.J. Hogg [et al.] // *Pediatrics*. – 2003. – Vol. 111, № 6 (Pt 1). – P. 1416-1421.

265. Obesity and preterm birth: additive risks in the progression of kidney disease in children / C.L. Abitbol [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2009. – Vol. 24, № 7. – P. 1363-1370.

266. Obesity as an independent risk factor for group B streptococcal colonization / M.D. Alvarez [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* – 2016. – Vol. 20. – P. 1-4.

267. Obesity-related renal injury in childhood / A. Savino [et al.] // *Horm. Res. Paediatr.* – 2010. – Vol. 73, № 5. – P. 303-311.

268. Okafor C.I. The metabolic syndrome in Africa: current trends / C.I. Okafor // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 16. – P. 56-66.

269. Ophthalmic adverse drug reactions to systemic drugs: a systematic review / A. Miguel [et al.] // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* – 2014. – Vol. 23, № 3. – P. 221-233.

270. Pantoja Zuzuárregui J.R. The effect of obesity on kidney length in a healthy pediatric population / J.R. Pantoja Zuzuárregui, R. Mallios, J. Murphy // *Pediatr. Nephrol.* – 2009. – Vol. 24, № 10. – P. 2023-2027.

271. Pediatric nephrology patients are overweight: 20 years' experience in a single Canadian tertiary pediatric nephrology clinic / G. Filler [et al.] // *Int. Urol. Nephrol.* – 2007. – Vol. 39, № 4. – P. 1235-1240.

272. Peppas M. Hypertension and other morbidities with Cushing's syndrome associated with corticosteroids: a review / M. Peppas, M. Krania, S.A. Raptis // *Integr. Blood Press. Control.* – 2011. – Vol. 4. – P. 7-16.

273. Philibert D. Remission of proteinuria in primary glomerulonephritis: we know the goal but do we know the price? / D. Philibert, D. Cattran // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* – 2008. – Vol. 4, №10. – P. 550-559.

274. Predicting first-year relapses in children with nephrotic syndrome / A.R. Constantinescu [et al.] // *Pediatrics*. – 2000. – Vol. 105, N. 3 (Pt. 1). – P. 492-495.

275. Prediction of subsequent relapse in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome / A. Takeda [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2001. – Vol. 16. – P. 888-893.

276. Predictors of final adult height after renal transplantation during childhood: a single-center study / J. Rodríguez-Soriano [et al.] // *Nephron.* – 2000. – Vol. 86, № 3. – P. 266-273.

277. Prematurity, small for gestational age and perinatal parameters in children with congenital, hereditary and acquired chronic kidney disease / D. Franke [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 25. – P. 3918-3924.

278. Prenatal Risk Factors for Childhood CKD / C.W. Hsu [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2014. – Vol. 25, № 9. – P. 2105–2111.

279. Prevalence and structure of Chronic Kidney Disease (CKD) III-V stages in children of Voronezh region (The IPNA Congress, 30 August - 3 September 2013, Shanghai, China) / T.L. Nastaushcheva [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2013. – Vol. 28, № 8. – P. 1654.

280. Prevalence correlates of multiple cardiovascular risk factors in children with chronic kidney disease / A.C. Wilson [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2011. – Vol. 6. – P. 2759-2765.

281. Prevalence of obesity and trends of body mass index among US children and adolescents 1999-2010 / C.L. Ogden [et al.] // *JAMA.* – 2012. – Vol. 307. – P. 483-490.

282. Prevalence of obesity in the United States, 2009 – 2010 [Electronic resource] / C.L. Ogden [et al.] // *NCHS data brief.* – 2012. – № 82. – Available at: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db82.pdf>.

283. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis / N. Shaikh [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2008. – Vol. 27, № 4. – P. 302-308.

284. Prevalence, risk factors, and consequences of overweight in children and adolescents who underwent renal transplantation - short- and medium-term analysis / S.B. Boschetti [et al.] // *Pediatr. Transplant.* – 2013. – Vol. 17, № 1. – P. 41-47.

285. Prospective, long-term evaluation of steroid-induced glaucoma / R. Sihota [et al.] // *Eye (Lond).* – 2008. – Vol. 22. – P. 26-30.

286. Pryles C.V. The diagnosis of urinary tract infection / C.V. Pryles // Pediatrics. – 1960. – Vol. 26. – P. 441-451.

287. Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR): background commentary of RIVUR investigators / R.W. Chesney [et al.] // Pediatrics. – 2008. – Vol. 122, Suppl. 5. – S. 233-239.

288. Razeghinejad M.R. Steroid-induced iatrogenic glaucoma / M.R. Razeghinejad, L.J. Katz // Ophthalmic Res. – 2012. – Vol. 47, № 2. – P. 66-80.

289. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials / P.H. Conway [et al.] // JAMA. – 2007. – Vol. 298, № 2. – P. 179-186.

290. Retrospective individual tracking of body mass index in obese and thin adolescents back to childhood / S. Ge [et al.] // Asia Pac. J. Clin. Nutr. – 2011. – Vol. 20, № 3. – P. 432-437.

291. Risk factor for relapse in childhood nephrotic syndrome - A Hospital Based Retrospective Study / M.N. Sarker [et al.] // Faridpur. Med. Coll. J. – 2012. – Vol. 7. – P. 18-22.

292. Risk factors for glucocorticoid-induced obesity in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome / B.J. Foster [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2006. – Vol. 21. – P. 973-980.

293. Risk factors for recurrent urinary tract infections in a cohort of patients with primary vesicoureteral reflux / C.S. Dias [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2010. – Vol. 29, № 2. – P. 139-144.

294. Roberts K.B. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months / K.B. Roberts // Pediatrics. – 2011. – Vol. 128, № 3. – P. 595-610.

295. Sadeghi-bojd S. Urinary tract infection and predisposing factor in infant and children in Zahedan (Iran) (The IPNA Congress, 30 August - 3 September 2013, Shanghai, China) / S. Sadeghi-bojd // Pediatr. Nephrol. – 2013. – Vol. 28, № 8. – P. 1386.

296. Scott F.I. Antibiotics and Obesity - A Burgeoning or Thinning Argument? / F.I. Scott, R. Mamtani // JAMA Pediatr. – 2017. – Vol. 171, № 2. – P. 118-120.
297. Secular trends of blood pressure and body size in a multi-ethnic adolescent population: 1986 to 1996 / R.V. Luepker [et al.] // J. Pediatr. – 1999. – Vol. 134. – P. 668-674.
298. Shaker J.L. Osteoporosis associated with excess glucocorticoids / J.L. Shaker, B.P. Lukert // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. – 2005. – Vol. 34, № 2. – P. 341-356.
299. Shall the anthropometry of physique cast new light on the diagnoses and treatment of eating disorders? / A.J. Bartsch [et al.] // Eur. Child Adolesc. Psychiatry. – 2003. – Vol. 12, Suppl. 1. – P. 154-164.
300. Simões e Silva A.C. Update on the approach of urinary tract infection in childhood / A.C. Simões e Silva, E.A. Oliveira // J. Pediatr. (Rio J). – 2015. – Vol. 91. – S. 2-10.
301. Sinha A. Randomized controlled trial to compare efficacy of 3-months versus 6-months therapy with prednisolone for the first episode of idiopathic nephrotic syndrome in children <4-yr-old / A. Sinha, P. Hari, A. Bagga // Pediatr. Nephrol. – 2016. – Vol. 31, № 10. – P. 1867-1868.
302. Size at birth and gestational age as predictors of adult height and weight / M.G. Fide [et al.] // Epidemiology. – 2005. – Vol. 16. – P. 175-181.
303. Srivastava T. Nondiabetic consequences of obesity on kidney / T. Srivastava // Pediatr. Nephrol. – 2006. – Vol. 21, № 4. – P. 463-470.
304. Standardized Outcomes in Nephrology-Children and Adolescents (SONG-Kids): a protocol for establishing a core outcome set for children with chronic kidney disease / A. Tong [et al.] // Trials. – 2016. – Vol. 17. – Article 401.
305. Stature in children with chronic kidney disease: analysis of NAPRTCS database / M.G. Seikaly [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2006. – Vol. 21. – P. 793-799.

306. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: an evidence-based update of immunosuppressive treatment in children / N. Larkins [et al.] // Arch. Dis. Child. – 2016. – Vol. 101, № 4. – P. 404-408.

307. Taffazoli N. Etiologies and types of urinary tract infections oin children: a comparison between genders (The 17th IPNA Congress, Iguaçu, Brazil, September 2016) / N. Taffazoli, M. Naseri // Pediatr. Nephrol. – 2016. – Vol. 31, № 10. – P. 1795.

308. Tanner J.M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, 1965. II / J.M. Tanner, R.H. Whitehouse, M. Takaishi // Arch. Dis. Child. – 1966. – Vol. 41 (220). – P. 613–635.

309. Thakur V. Functional and structural renal changes in the early stages of obesity / V. Thakur, S. Morse, E. Reisin // Contrib. Nephrol. – 2006. – Vol. 151. – P. 135-150.

310. The association between abnormal birth history and growth in children with CKD / L.A. Greenbaum [et al.] // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2011. – Vol. 6, № 1. – P.14-21.

311. The growth in children with nephrotic syndrome on long-term glucocorticoids treatment / Zhang M. [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2016. – Vol. 31, Is. 10. – P. 1866-1867.

312. The innate immune response during urinary tract infection and pyelonephritis / J.D. Spencer [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2014. – Vol. 29, № 7. – P. 1139–1149.

313. The Relations between Immunity, Oxidative Stress and Inflammation Markers, in Childhood Obesity / P. Laura Anca [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2014. Vol. 75, Suppl. 1. – S. 44-45.

314. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors / C.J. Murray [et al.] // JAMA. – 2013. – Vol. 310, № 6. – P. 591-608.

315. The WHO Multicenter Growth Reference Study: planning, study design, and methodology / M. de Onis [et al.] // J. Food Nutr. Bull. – 2004. – Vol. 25, № 1 (Suppl.). – P. 15-26.

316. Thirteen-year Study of Growth in Children with Chronic Kidney Disease in Serbia / P. Salevic [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2014. – Vol. 29. – P. 1703.

317. Toffolo A. Long-term clinical consequences of urinary tract infections during childhood: a review / A. Toffolo, A. Ammenti, G. Montini // *Acta Paediatr.* – 2012. – Vol. 101, № 10. – P. 1018-1031.

318. Tracking of fatness during childhood, adolescence and young adulthood: a 7-year followup study in Madeira Island, Portugal / D. Freitas [et al.] // *Ann. Hum. Biol.* – 2012. – Vol. 39, № 1. – P. 59-67.

319. Tracking of serum lipid levels, blood pressure, and body mass index from childhood to adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study / J. Juhola [et al.] // *J. Pediatr.* – 2011. – Vol. 159, № 4. – P. 584-590.

320. Two children with obesity-related glomerulopathy identified in a school urinary screening program / Y. Kawasaki [et al.] // *Pediatr. Int.* – 2014. – Vol. 56, № 1. – P. 115-118.

321. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development / R.J. Kuczmarski [et al.] // *Vital Health Stat.* – 2002. – Series 11. – № 246. – P. 1-190.

322. Urinary tract infection in infants caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: comparison between urban and rural hospital / M.F. Cheng [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2016. – Vol. 31. – P. 1305.

323. Urinary tract infections caused by community-acquired extended-spectrum β -lactamase-producing and nonproducing bacteria: a comparative study / N. Dayan [et al.] // *J. Pediatr.* – 2013. – Vol. 163, № 5. – P. 1417-1421.

324. Use of national and international growth charts for studying height in European children: development of up-to-date European height-for-age charts / M. Bonthuis [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 8. – e42506.

325. Valdes Pizarro J. Prevalence of childhood obesity in Spain: National Health Survey 2006-2007 / J. Valdes Pizarro, M.A. Royo-Bordonada // *Nutr. Hosp.* – 2012. – Vol. 27. – P. 154-160.

326. Validation of predictors of relapse in children with idiopathic steroid-

sensitive nephrotic syndrome (The 17th IPNA Congress, Iguaçu, Brazil, September 2016) / O. Mishra [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2016. – Vol. 31, № 10. – P. 1841.

327. Waist circumference and renal and metabolic disorders in obese children (The 17th IPNA Congress, Iguaçu, Brazil, September 2016) / S.M. Dieguez [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2016. – Vol. 31, № 10. – P. 1964.

328. Weight, Height and Body Mass Index Nomograms; Early Adiposity Rebound in a Sample of Children in Tehran, Iran / M. Hosseini [et al.] // *Int. J. Prev. Med.* – 2013. – Vol. 4, № 12. – P. 1414-1420.

329. What is common becomes normal: The effect of obesity prevalence on maternal perception / N. Binkin [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2013. – Vol. 23, № 5. – P. 410-416.

330. WHO child growth standards and the identification of severe acute malnutrition in infants and children. A Joint Statement by the World Health Organization and the United Nations Children's Fund [Electronic resource]. – WHO and UNICEF, 2009. – Available at:

http://www.who.int/nutrition/publications/severemalnutrition/9789241598163_eng.pdf.

331. WHO child growth standards: training course on child growth assessment [Electronic resource]. – Geneva: WHO, 2008. – Available at: http://www.who.int/entity/childgrowth/training/module_c_interpreting_indicators_ru.pdf?ua=1.

332. WHO growth reference 5-19 years. Application tools. WHO AnthroPlus software [Electronic resource]. – Available at: <http://www.who.int/growthref/tools/en/>.

333. WHO growth standards for infants and young children / M. de Onis [et al.] // *Arch. Pediatr.* – 2009. – Vol. 16, № 1. – P.47-53.

334. WHO Multicenter 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 [Electronic resource]. – Geneva, World Health Organization, 2006. – 336 p. – Available at: http://www.who.int/childgrowth/standards/technical_report/en/index.html.

335. WHO Reference 2007. WHO growth reference data for children and adolescents, 5-19 years [Electronic resource]. – Available at: <http://www.who.int/growthref/en/>.

336. Why and how we determine nephron number / J. Bertram [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2014. – Vol. 29. – P. 575-580.

337. Williams G. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children / G. Williams, J.C. Craig // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011. – N. 3. – Art. CD001534.

338. Worldwide implementation of the WHO Child Growth Standards / M. de Onis [et al.] // *Public Health Nutrition.* – 2012. – Vol. 15, № 9. – P. 1603-1610.

339. Zikán V. Glucocorticoids and osteoporosis / V. Zikán // *Vnitr. Lek.* – 2007. – Vol. 53, № (7-8). – P. 831-840.

340. Zong X.N. Construction of a new growth references for China based on urban Chinese children: comparison with the WHO growth standards / X.N. Zong, H. Li // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8(3). – e59569.

НОРМАТИВЫ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ

Таблица 1 – Длина тела девочек в зависимости от возраста

Возраст, лет	Перцентиль						
	3	10	25	50	75	90	97
1	69,5	71,4	73,29	75,5	77,7	79,7	81,7
1,5	75,2	77,2	79,29	81,6	84,0	86,2	88,3
2	80,3	82,5	84,65	87,1	89,7	92,0	94,3
2,5	84,9	87,1	89,45	92,1	94,7	97,1	99,5
3	89,0	91,4	93,76	96,5	99,2	101,7	104,2
3,5	92,7	95,2	97,65	100,5	103,3	105,9	108,5
4	96,1	98,6	101,2	104,1	107,0	109,7	112,4
4,5	99,3	101,8	104,5	107,4	110,5	113,2	115,9
5	102,2	104,9	107,6	110,6	113,7	116,5	119,3
5,5	105,1	107,7	110,5	113,6	116,7	119,6	122,4
6	107,8	110,5	113,3	116,5	119,7	122,6	125,5
6,5	110,5	113,3	116,1	119,3	122,6	125,6	128,5
7	113,2	116,0	118,9	122,2	125,5	128,5	131,5
7,5	115,9	118,8	121,7	125,0	128,4	131,5	134,5
8	118,6	121,6	124,6	127,9	131,4	134,5	137,6
8,5	121,4	124,4	127,4	130,9	134,3	137,5	140,6
9	124,2	127,2	130,3	133,8	137,3	140,5	143,8
9,5	127,1	130,1	133,3	136,8	140,4	143,6	146,9
10	129,9	133,0	136,2	139,8	143,4	146,7	150,0
10,5	132,7	135,8	139,1	142,7	146,4	149,7	153,1
11	135,4	138,6	141,9	145,6	149,3	152,7	156,1
11,5	138,1	141,3	144,6	148,4	152,1	155,6	159,0

Продолжение таблицы 1

Возраст, лет	Перцентиль						
	3	10	25	50	75	90	97
12	140,6	143,9	147,3	151,0	154,8	158,3	161,8
12,5	143,0	146,3	149,7	153,5	157,3	160,8	164,3
13	145,2	148,5	151,9	155,7	159,6	163,1	166,6
13,5	147,1	150,5	153,9	157,7	161,6	165,2	168,7
14	148,8	152,2	155,6	159,4	163,4	166,9	170,5
14,5	150,2	153,6	157,0	160,9	164,8	168,4	171,9
15	151,4	154,7	158,2	162	165,9	169,5	173,0
15,5	152,3	155,6	159,0	162,9	166,8	170,4	173,9
16	152,9	156,3	159,7	163,5	167,4	171,0	174,5
16,5	153,5	156,8	160,2	164,0	167,9	171,4	174,9
17	153,9	157,2	160,6	164,4	168,3	171,8	175,3
17,5	154,5	157,8	161,1	164,9	168,7	172,2	175,7
18	155,2	158,5	161,9	165,6	169,4	172,9	176,4
18,5	156,4	159,7	163,0	166,8	170,6	174,1	177,5
19	158,2	161,5	164,9	168,7	172,5	176,0	179,4

Таблица 2 – Длина тела мальчиков в зависимости от возраста

Возраст, лет	Перцентиль						
	3	10	25	50	75	90	97
1	70,4	72,2	74,2	76,4	78,7	80,7	82,8
1,5	77,9	80,0	82,2	84,6	87,1	89,4	91,7
2	83,1	85,3	87,6	90,2	92,9	95,3	97,8
2,5	86,9	89,3	91,7	94,4	97,2	99,7	102,3
3	90,1	92,5	95,0	97,8	100,7	103,3	106,0
3,5	93,1	95,5	98,1	101,0	103,9	106,7	109,4
4	96,0	98,5	101,2	104,2	107,2	110,0	112,8
4,5	99,0	101,6	104,3	107,4	110,6	113,5	116,4

Продолжение таблицы 2

Возраст, лет	Перцентиль						
	3	10	25	50	75	90	97
5	102,2	104,8	107,6	110,8	114,0	117,0	120,0
5,5	105,3	108,1	111,0	114,2	117,6	120,6	123,7
6	108,5	111,3	114,3	117,6	121,0	124,2	127,4
6,5	111,5	114,4	117,5	120,9	124,4	127,7	130,9
7	114,4	117,4	120,5	124,0	127,6	130,9	134,3
7,5	117,1	120,1	123,3	126,9	130,6	134,0	137,4
8	119,6	122,7	125,9	129,6	133,3	136,8	140,3
8,5	121,9	125,1	128,4	132,1	135,9	139,4	143,0
9	124,1	127,3	130,7	134,5	138,3	141,9	145,5
9,5	126,3	129,5	132,9	136,8	140,7	144,3	148,0
10	128,4	131,7	135,2	139,1	143,1	146,8	150,5
10,5	130,7	134,1	137,5	141,5	145,6	149,3	153,1
11	133,1	136,5	140,1	144,1	148,3	152,1	155,9
11,5	135,8	139,3	142,9	147,0	151,2	155,1	159,0
12	138,7	142,2	145,9	150,1	154,4	158,3	162,3
12,5	141,8	145,4	149,2	153,4	157,8	161,9	165,9
13	145,1	148,8	152,6	157,0	161,5	165,6	169,8
13,5	148,5	152,2	156,2	160,6	165,2	169,4	173,7
14	151,8	155,7	159,7	164,2	168,9	173,2	177,5
14,5	155,0	158,9	163,0	167,6	172,4	176,7	181,2
15	157,7	161,7	165,9	170,6	175,4	179,9	184,4
15,5	160,0	164,1	168,3	173,0	177,9	182,4	187,0
16	161,7	165,8	170,0	174,8	179,7	184,3	188,9
16,5	162,7	166,8	171,0	175,8	180,8	185,4	190,0
17	163,1	167,2	171,4	176,2	181,2	185,8	190,4
17,5	163,2	167,2	171,5	176,3	181,3	185,8	190,5
18	163,4	167,5	171,8	176,6	181,5	186,1	190,7

Продолжение таблицы 2

Возраст, лет	Перцентиль						
	3	10	25	50	75	90	97
18,5	164,7	168,8	173,1	178,0	183,0	187,6	192,2
19	168,3	172,5	176,8	181,8	186,9	191,6	196,3

Таблица 3 – Масса тела девочек в зависимости от возраста

Возраст, лет	Перцентиль						
	3	10	25	50	75	90	97
1	8,1	8,6	9,1	9,8	10,5	11,3	12,1
1,5	9,2	9,8	10,4	11,2	12,0	12,8	13,6
2	10,3	10,9	11,6	12,4	13,3	14,2	15,1
2,5	11,3	11,9	12,7	13,6	14,6	15,5	16,6
3	12,1	12,8	13,7	14,7	15,8	16,9	18,0
3,5	12,9	13,7	14,6	15,7	16,9	18,2	19,5
4	13,6	14,5	15,5	16,7	18,1	19,5	21,0
4,5	14,2	15,2	16,3	17,7	19,3	20,8	22,5
5	14,9	16,0	17,2	18,7	20,5	22,2	24,1
5,5	15,5	16,7	18,1	19,8	21,7	23,7	25,9
6	16,2	17,5	19,0	20,9	23,0	25,2	27,7
6,5	16,9	18,3	20,0	22,0	24,4	26,9	29,6
7	17,6	19,2	21,0	23,3	25,9	28,6	31,6
7,5	18,5	20,2	22,1	24,6	27,4	30,4	33,8
8	19,4	21,2	23,3	26,0	29,1	32,4	36,1
8,5	20,4	22,4	24,6	27,5	30,9	34,4	38,4
9	21,5	23,6	26,0	29,1	32,7	36,5	40,9
9,5	22,7	25,0	27,5	30,8	34,7	38,7	43,4
10	24,1	26,4	29,2	32,7	36,7	41,0	45,9
10,5	25,5	28,0	30,9	34,6	38,8	43,3	48,5
11	27,1	29,7	32,7	36,5	41,0	45,7	51,0

Продолжение таблицы 3

Возраст, лет	Перцентиль						
	3	10	25	50	75	90	97
11,5	28,8	31,5	34,6	38,6	43,2	48,0	53,5
12	30,5	33,3	36,5	40,6	45,4	50,3	55,9
12,5	32,4	35,2	38,5	42,7	47,5	52,5	58,1
13	34,3	37,2	40,6	44,8	49,6	54,6	60,2
13,5	36,2	39,2	42,5	46,8	51,6	56,5	62,1
14	38,1	41,1	44,5	48,7	53,5	58,3	63,7
14,5	39,9	42,9	46,3	50,4	55,1	59,8	65,1
15	41,6	44,6	47,9	52,0	56,5	61,1	66,2
15,5	43,1	46,0	49,2	53,2	57,7	62,1	66,9
16	44,2	47,1	50,3	54,2	58,5	62,7	67,4
16,5	45,0	47,8	50,9	54,7	58,8	63,0	67,4
17	45,3	48,0	51,0	54,7	58,8	62,8	67,1
17,5	44,9	47,6	50,5	54,2	58,1	62,0	66,2
18	43,7	46,4	49,3	52,9	56,8	60,7	64,9
18,5	41,8	44,4	47,3	50,9	54,8	58,7	62,9
19	38,8	41,5	44,4	47,9	51,9	55,8	60,1

Таблица 4 – Масса тела мальчиков в зависимости от возраста

Возраст, лет	Перцентиль						
	3	10	25	50	75	90	97
1	8,5	9,1	9,7	10,5	11,4	12,3	13,4
1,5	9,6	10,3	10,9	11,8	12,7	13,7	14,7
2	10,7	11,4	12,1	13,0	13,9	14,9	16,0
2,5	11,7	12,4	13,1	14,1	15,1	16,1	17,3
3	12,6	13,3	14,1	15,1	16,2	17,3	18,6
3,5	13,4	14,2	15,1	16,2	17,4	18,6	19,9
4	14,2	15,0	16,0	17,2	18,5	19,8	21,2

Продолжение таблицы 4

Возраст, лет	Перцентиль						
	3	10	25	50	75	90	97
4,5	14,9	15,8	16,9	18,2	19,6	21,1	22,7
5	15,6	16,6	17,8	19,2	20,8	22,4	24,2
5,5	16,3	17,4	18,7	20,2	22,0	23,8	25,8
6	17,0	18,2	19,6	21,3	23,25	25,3	27,5
6,5	17,7	19,0	20,5	22,4	24,6	26,9	29,4
7	18,5	19,9	21,5	23,6	26,0	28,6	31,4
7,5	19,3	20,8	22,6	24,9	27,6	30,4	33,6
8	20,2	21,9	23,8	26,3	29,3	32,3	35,9
8,5	21,1	23,0	25,1	27,8	31,0	34,4	38,4
9	22,2	24,2	26,5	29,4	32,9	36,7	41,0
9,5	23,3	25,5	27,9	31,1	35,0	39,0	43,8
10	24,6	26,9	29,5	33,0	37,1	41,5	46,7
10,5	26,0	28,4	31,3	35,0	39,4	44,1	49,7
11	27,5	30,1	33,1	37,0	41,8	46,8	52,8
11,5	29,1	31,9	35,1	39,2	44,2	49,6	56,0
12	30,9	33,8	37,1	41,5	46,8	52,4	59,1
12,5	32,7	35,8	39,3	43,9	49,4	55,3	62,2
13	34,7	37,9	41,6	46,4	52,1	58,1	65,3
13,5	36,8	40,1	44,0	48,9	54,7	61,0	68,2
14	39,0	42,4	46,4	51,4	57,4	63,7	71,0
14,5	41,3	44,8	48,8	53,9	60,0	66,3	73,6
15	43,6	47,2	51,2	56,4	62,5	68,8	76,0
15,5	46,0	49,6	53,6	58,8	64,8	71,0	78,1
16	48,3	51,9	56,0	61,1	67,0	73,1	80,0
16,5	50,5	54,1	58,1	63,2	69,0	74,9	81,5
17	52,5	56,1	60,1	65,0	70,6	76,3	82,7
17,5	54,4	57,9	61,8	66,6	72,0	77,4	83,5

Продолжение таблицы 4

Возраст, лет	Перцентиль						
	3	10	25	50	75	90	97
18	55,9	59,3	63,1	67,7	72,9	78,2	83,9
18,5	57,0	60,3	63,9	68,4	73,4	78,4	83,9
19	57,5	60,7	64,3	68,6	73,4	78,2	83,4

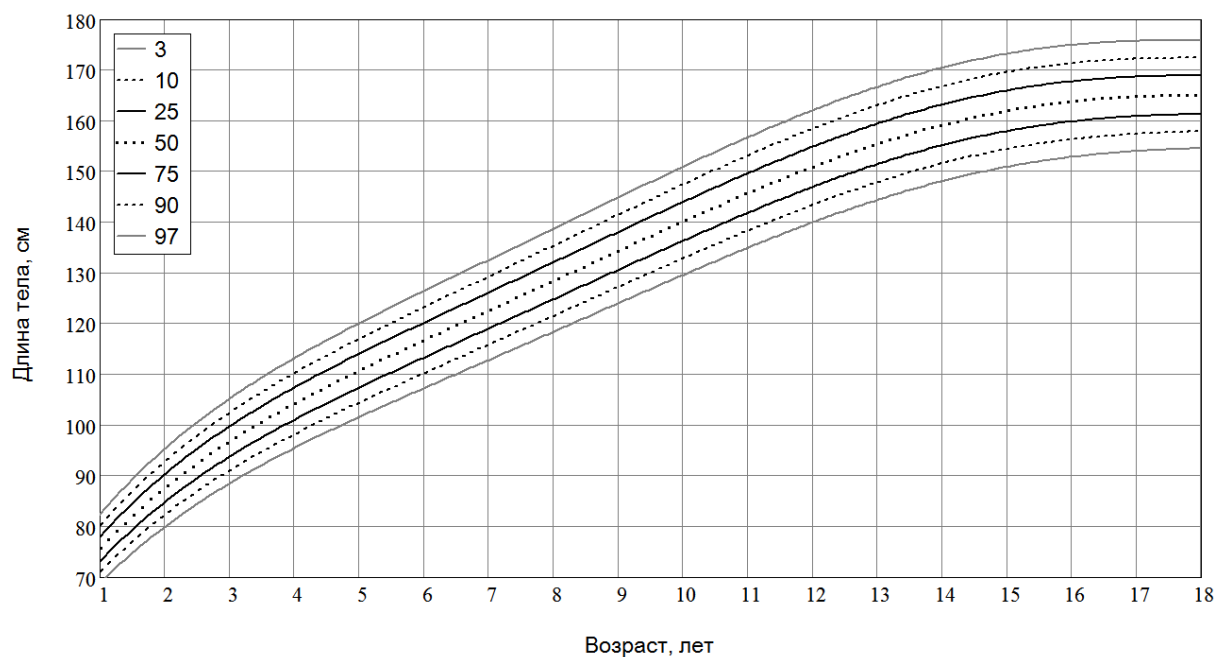


Рисунок 1 – Перцентильные кривые длины тела девочек

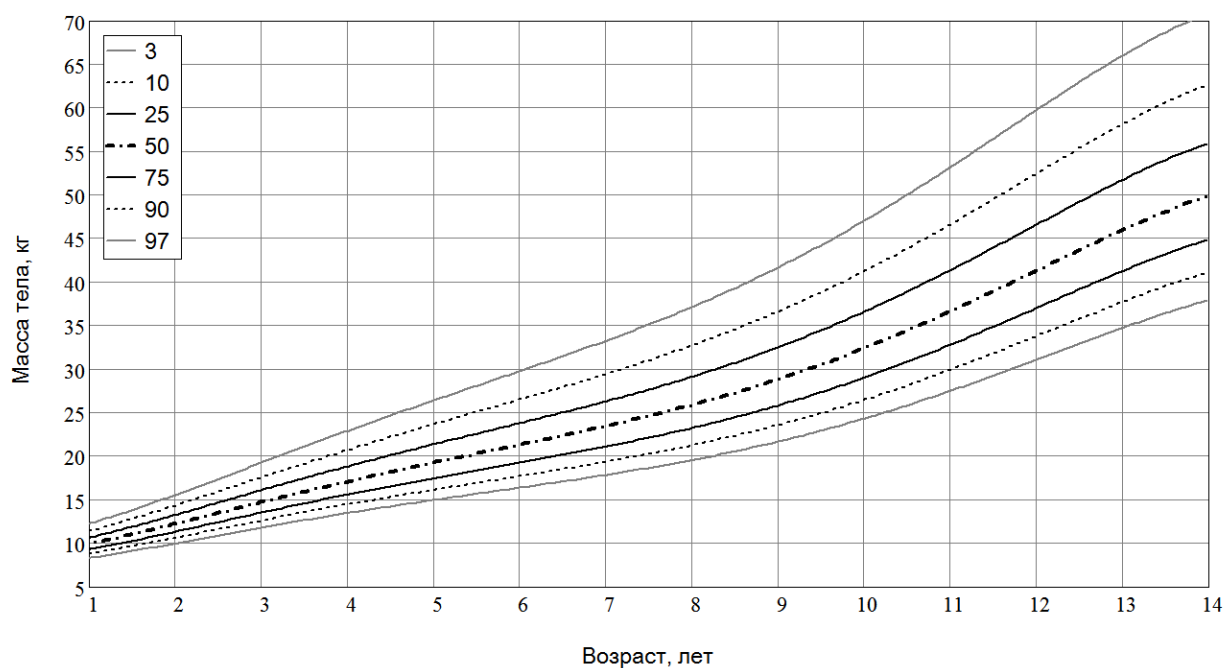


Рисунок 2 – Перцентильные кривые массы тела девочек

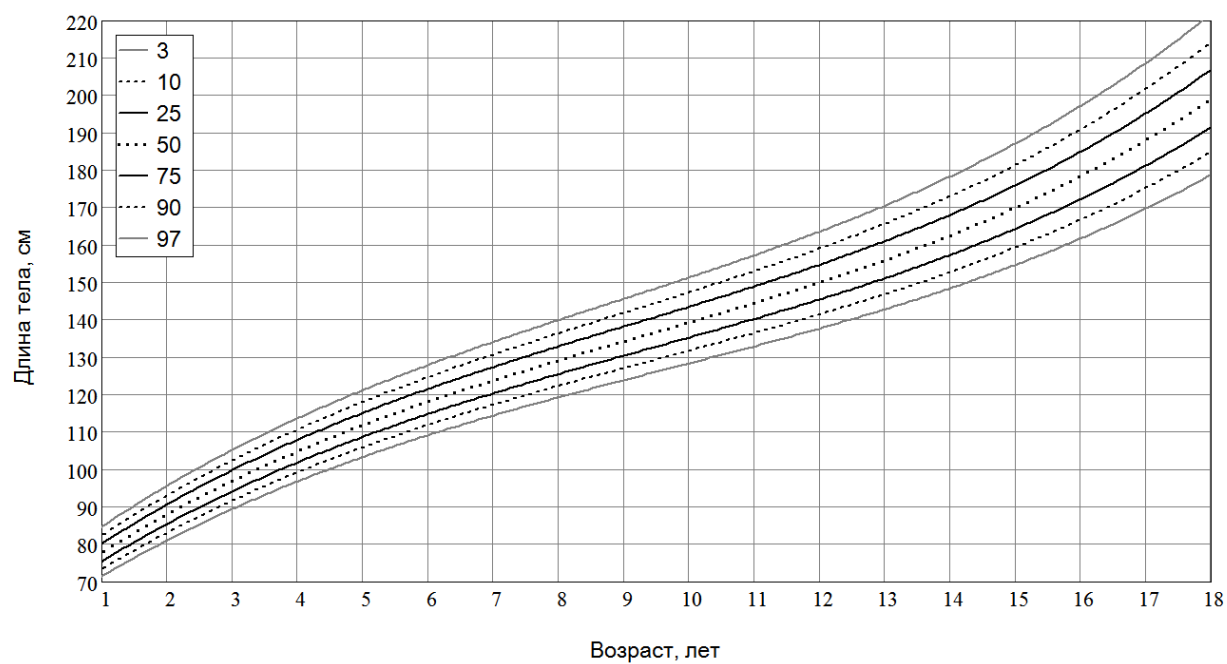


Рисунок 3 – Перцентильные кривые длины тела мальчиков

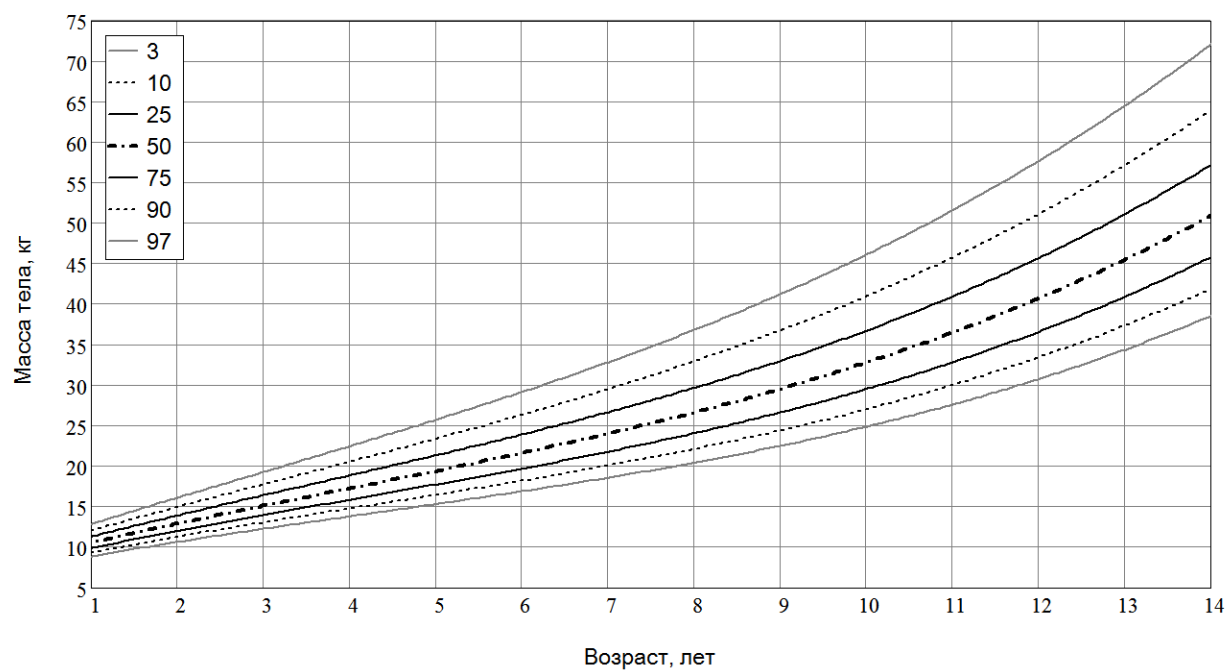


Рисунок 4 – Перцентильные кривые массы тела мальчиков

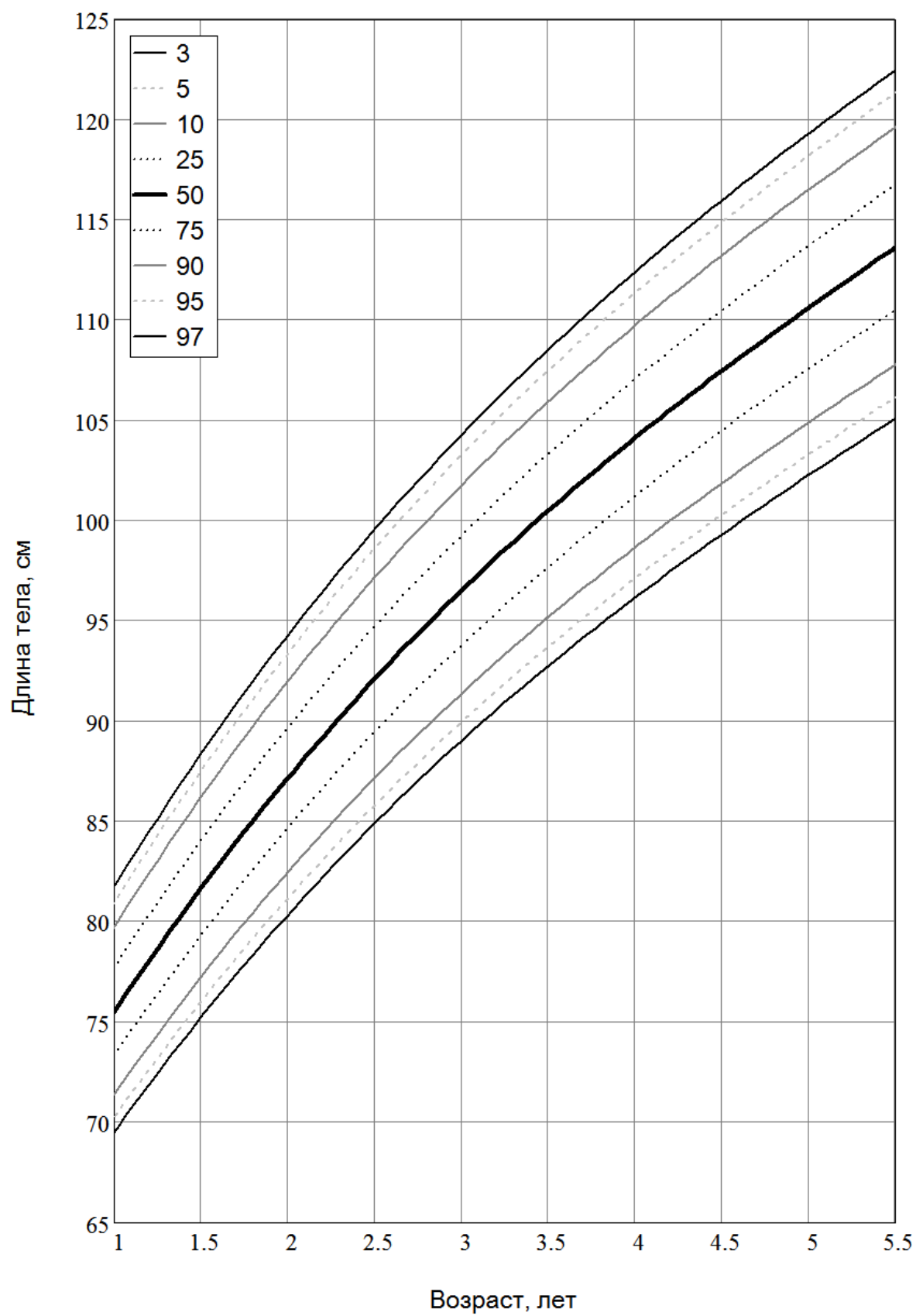
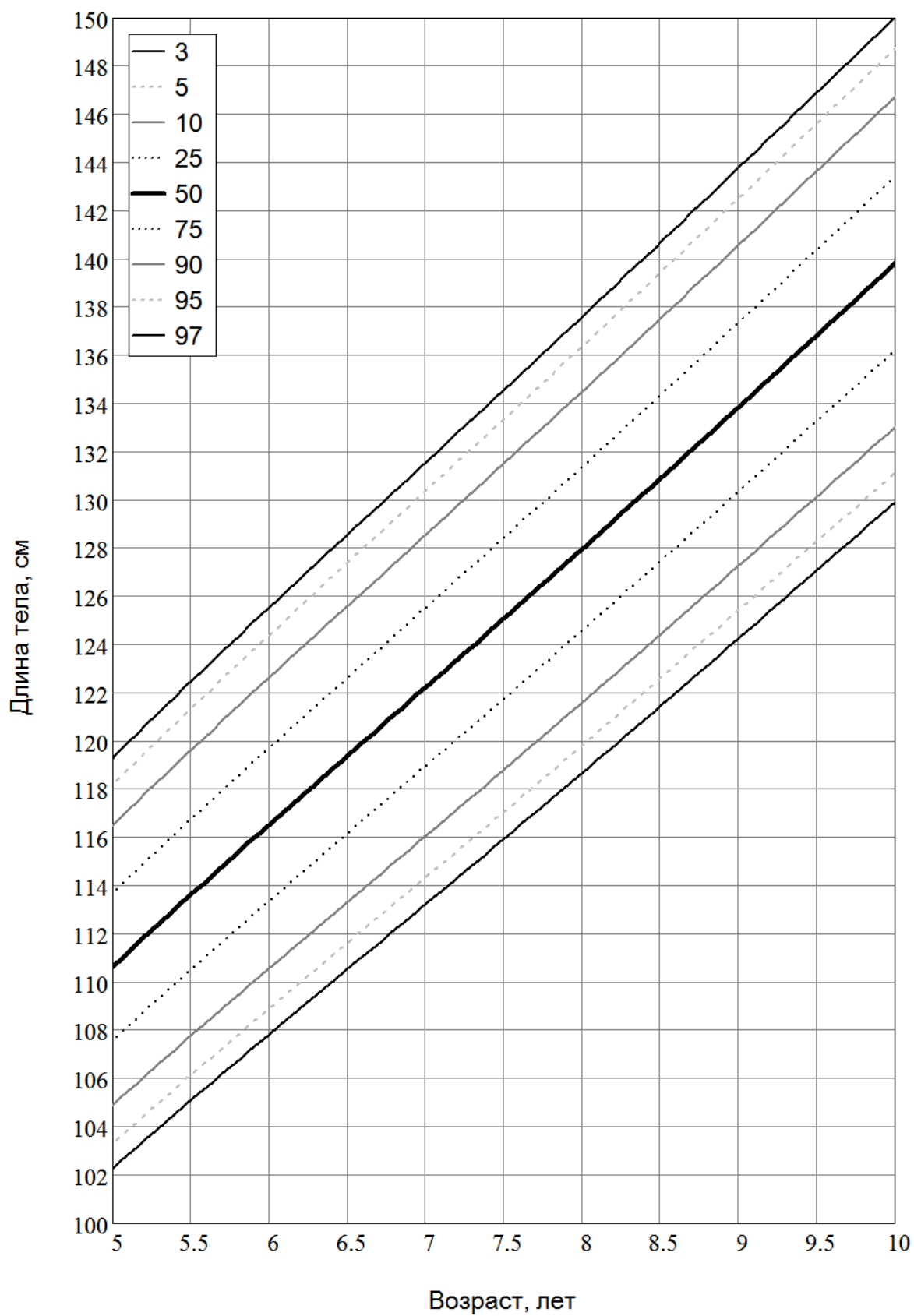
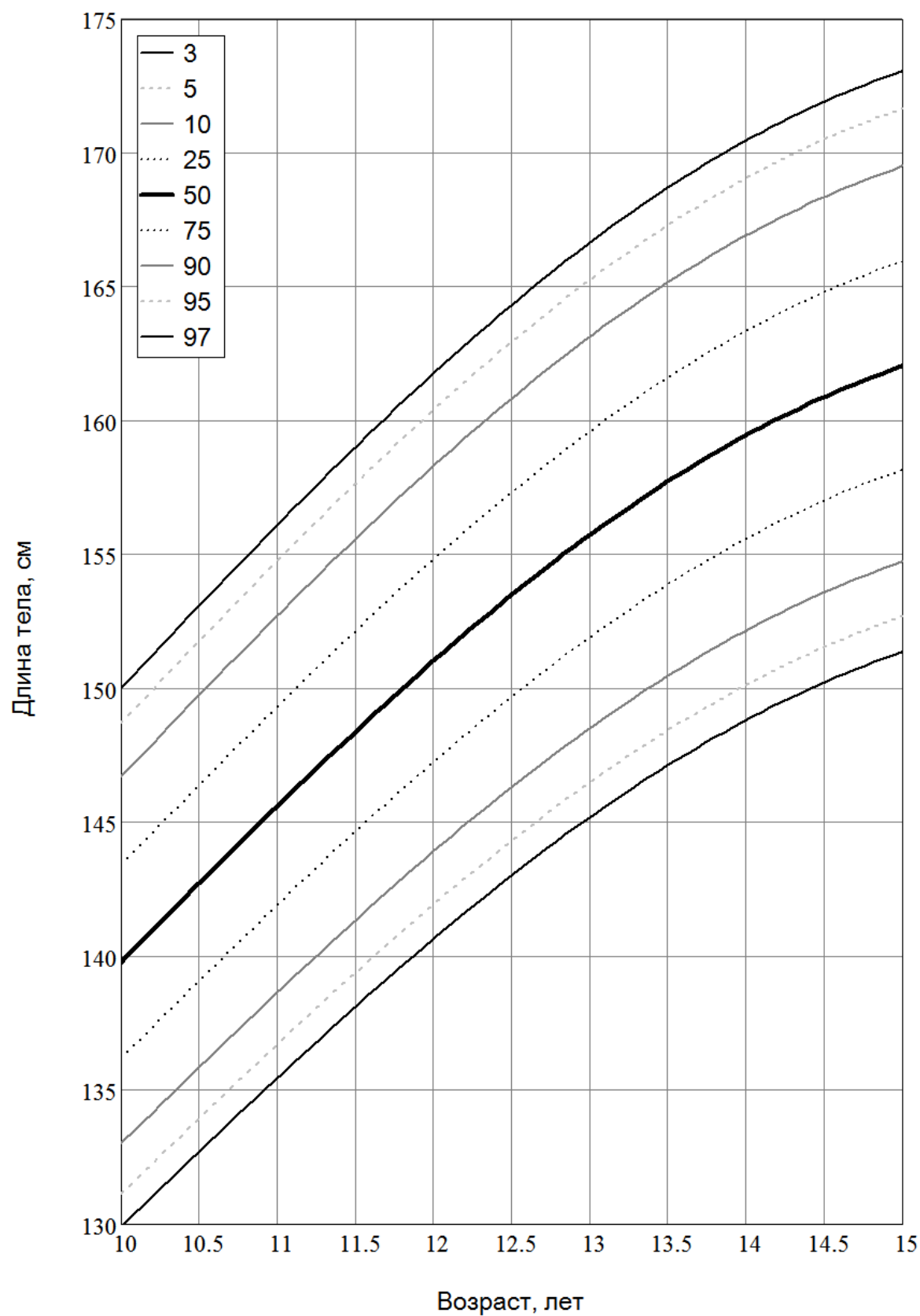


Рисунок 5 – Длина тела девочек от 1 до 5 лет





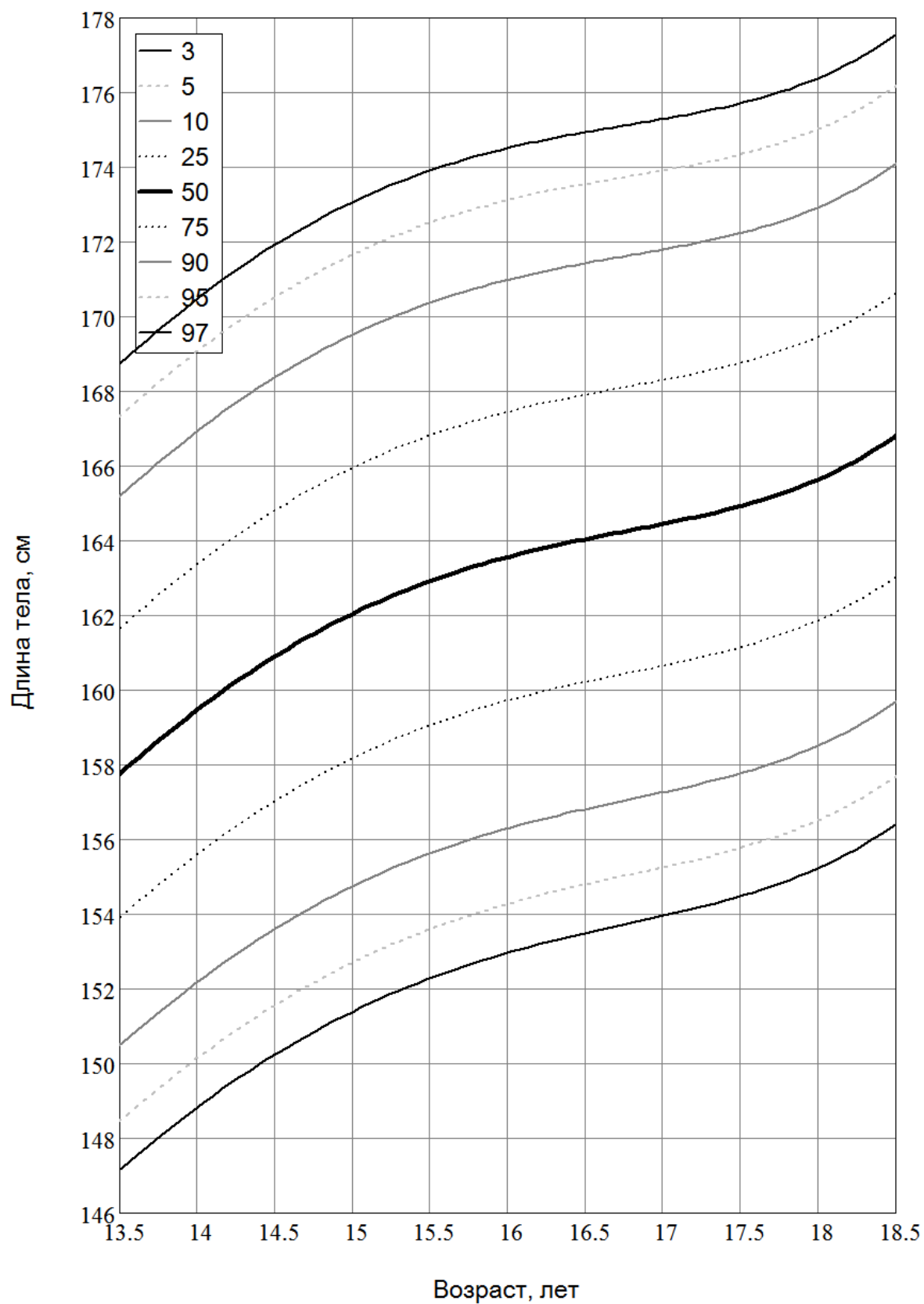


Рисунок 8 – Длина тела девочек-подростков

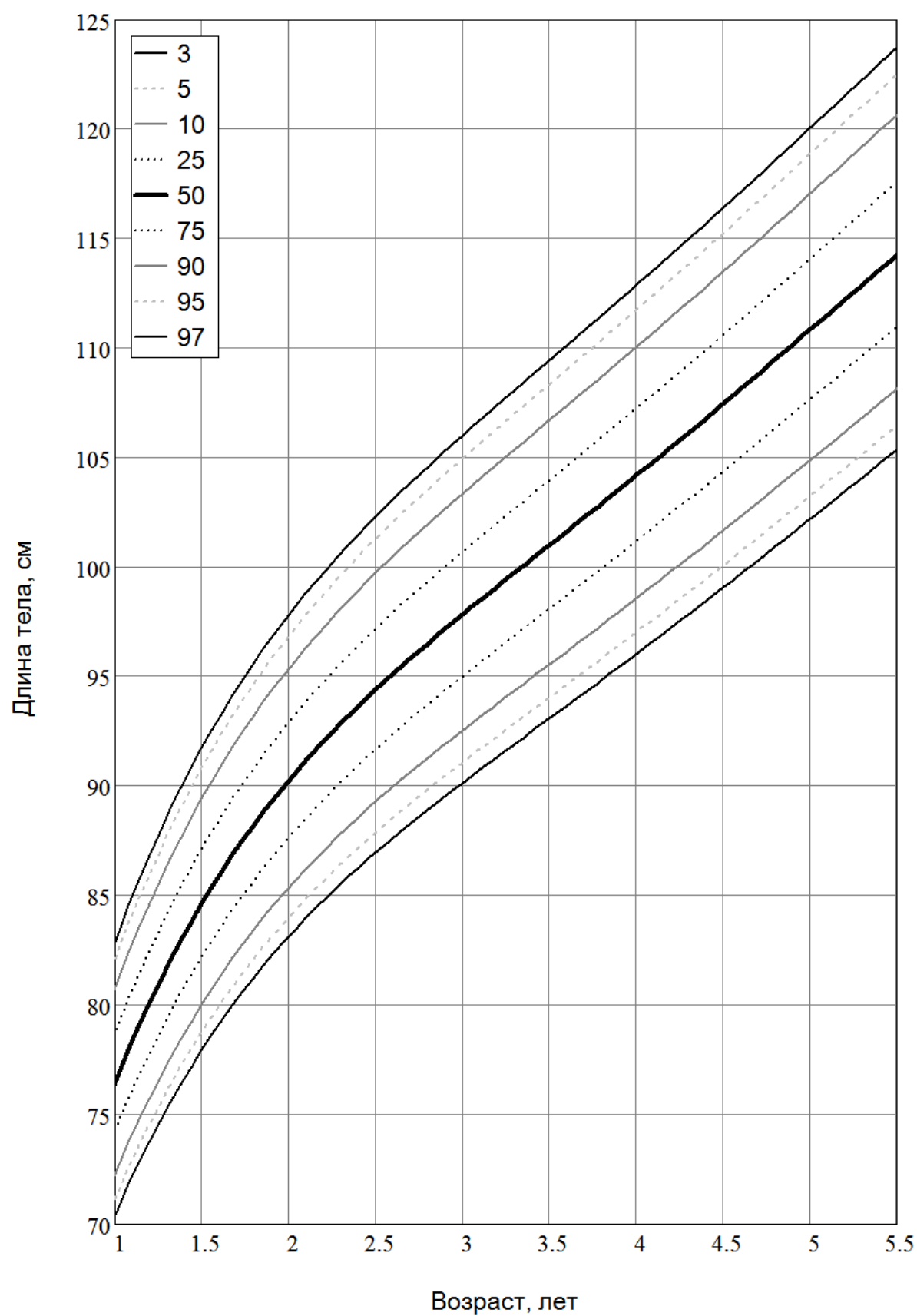


Рисунок 9 – Длина тела мальчиков от 1 до 5 лет

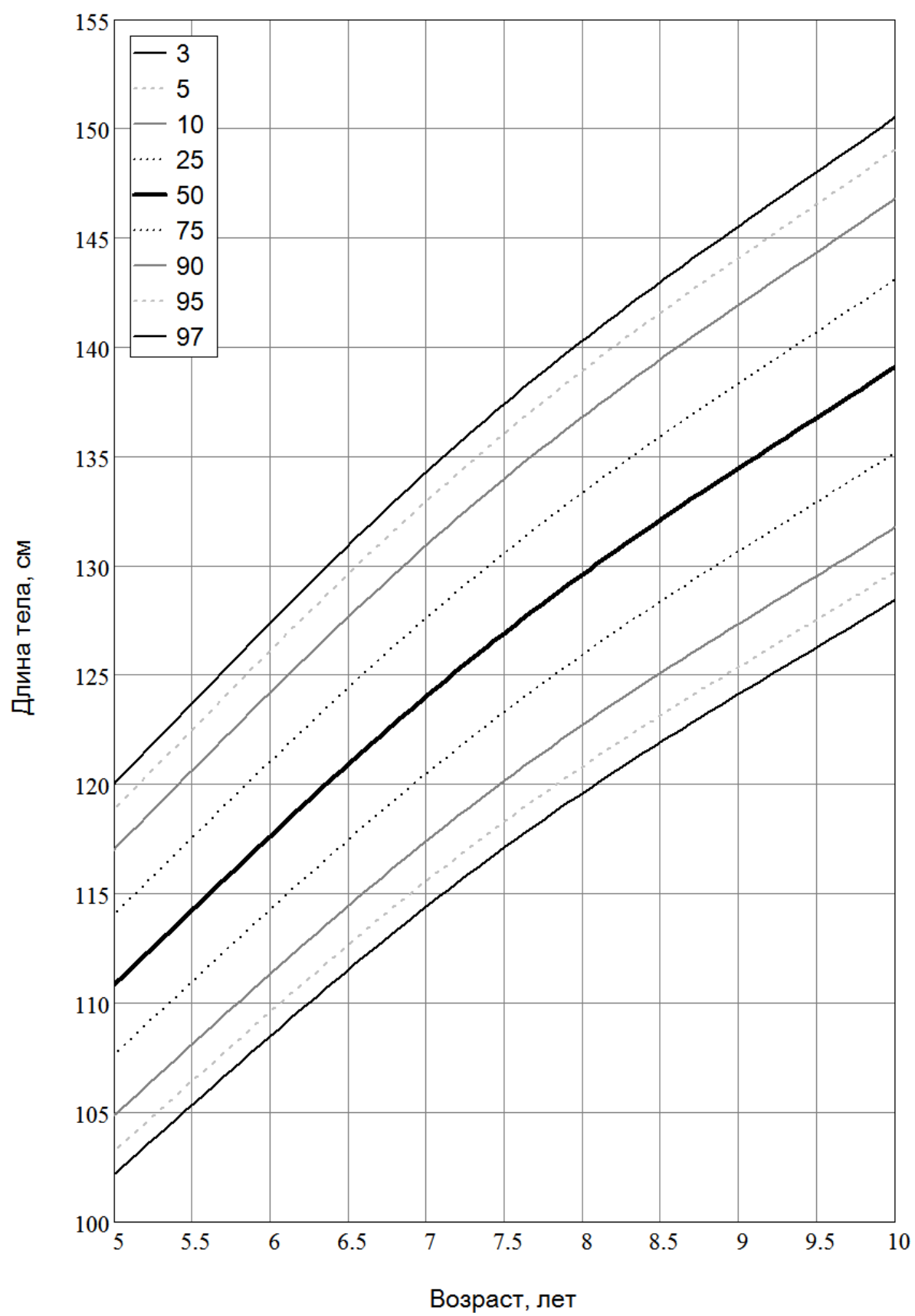
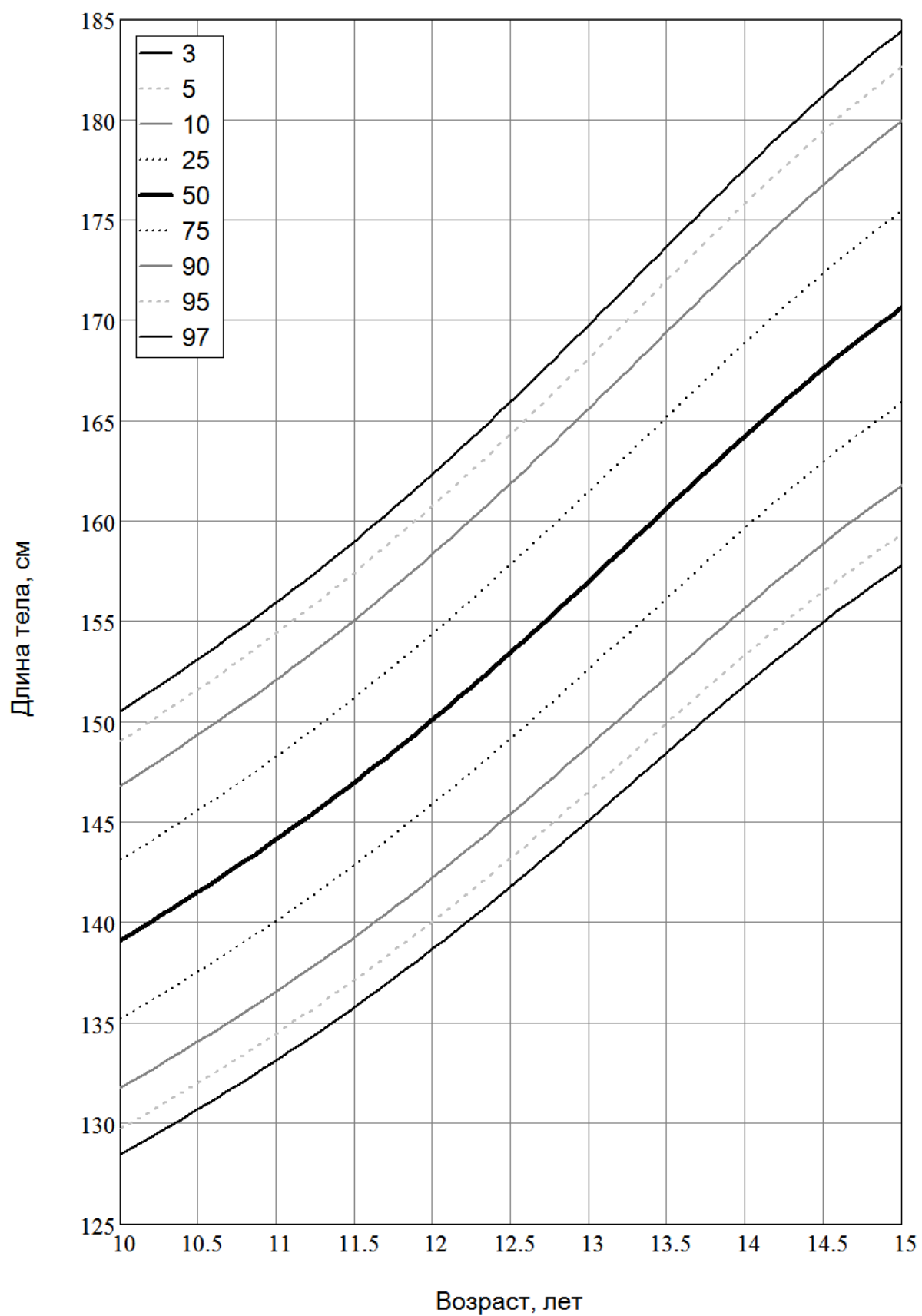


Рисунок 10 – Длина тела мальчиков от 5 до 10 лет



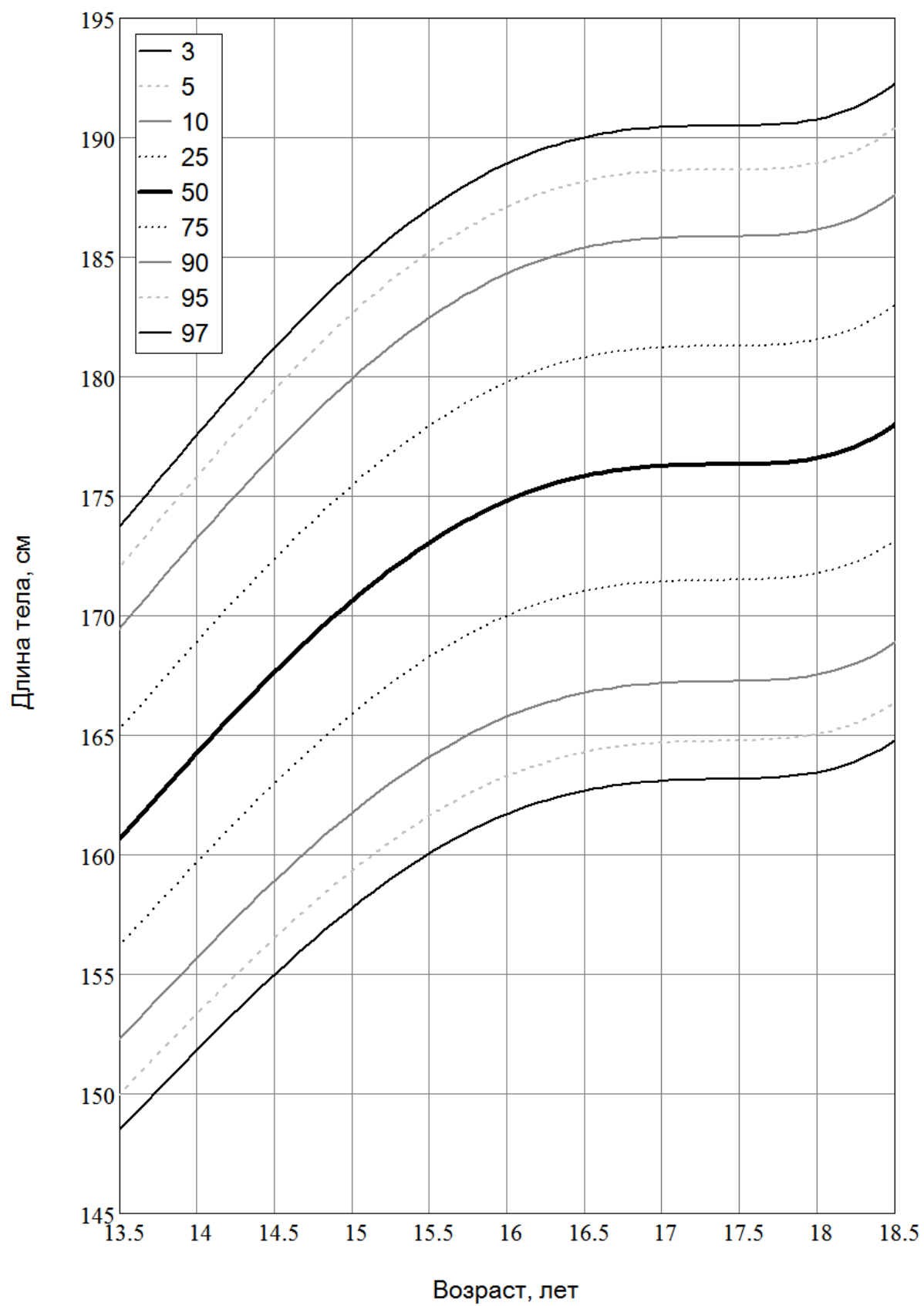


Рисунок 12 – Длина тела мальчиков-подростков

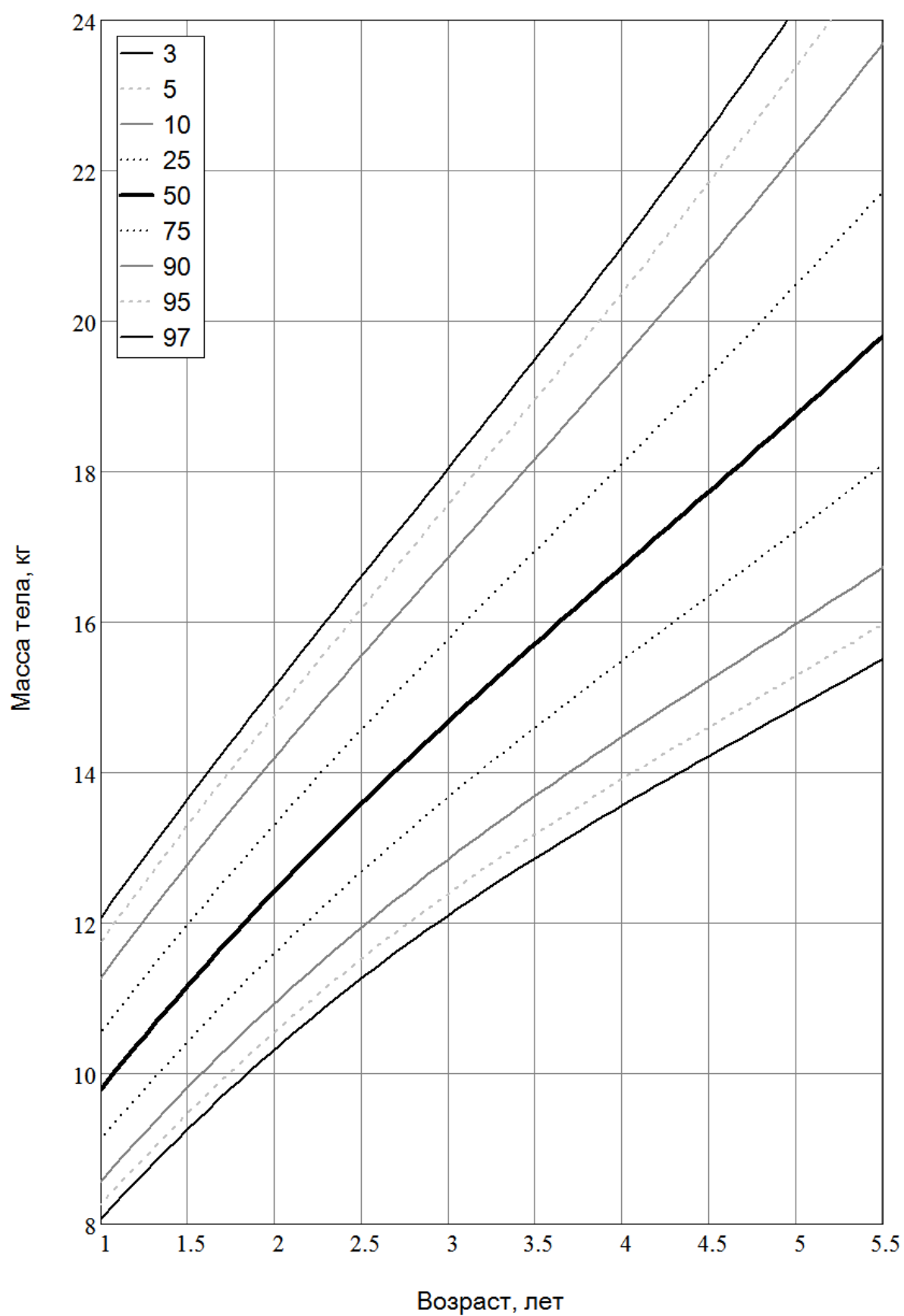


Рисунок 13 – Масса тела девочек от 1 до 5 лет

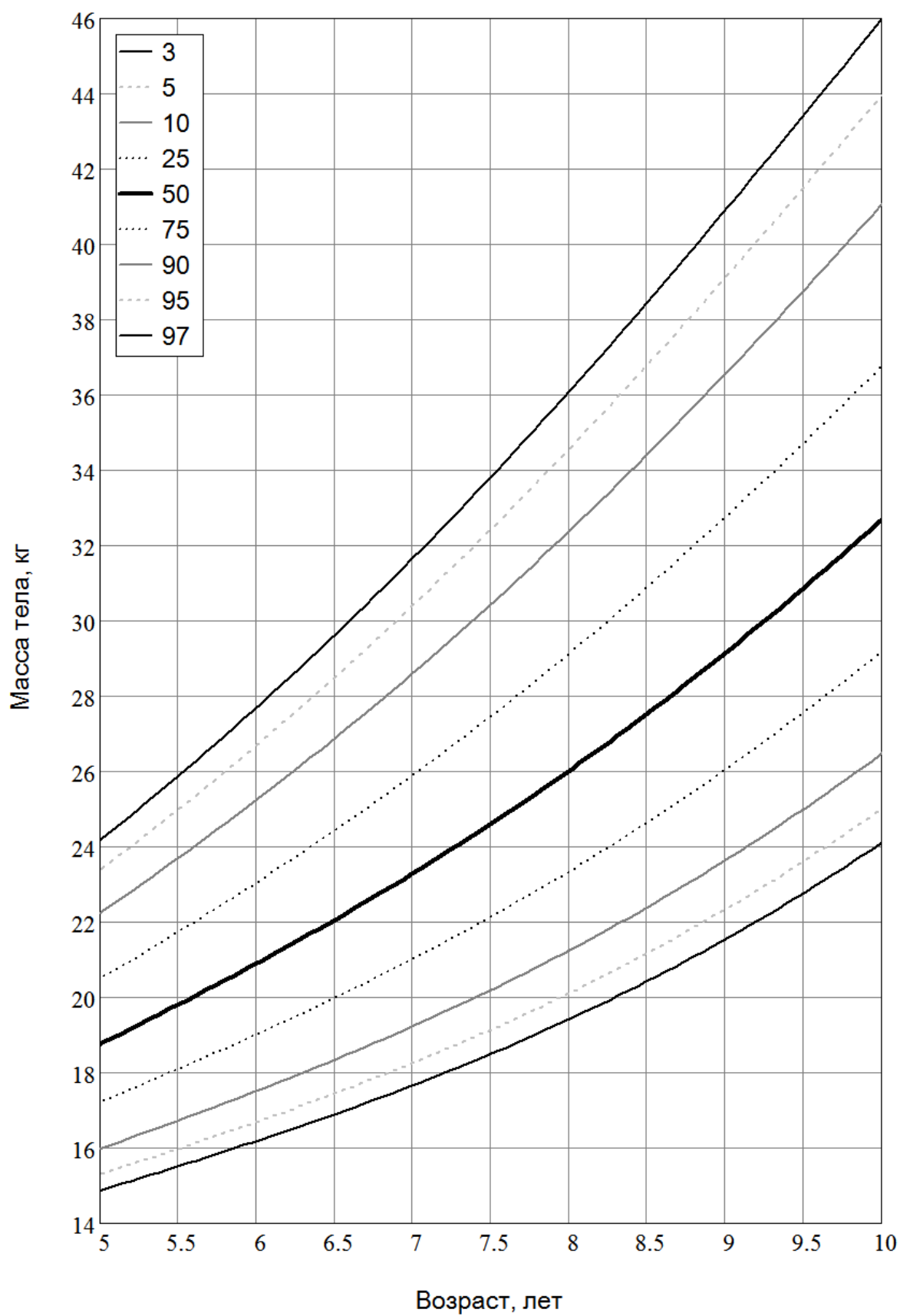


Рисунок 14 – Масса тела девочек от 5 до 10 лет

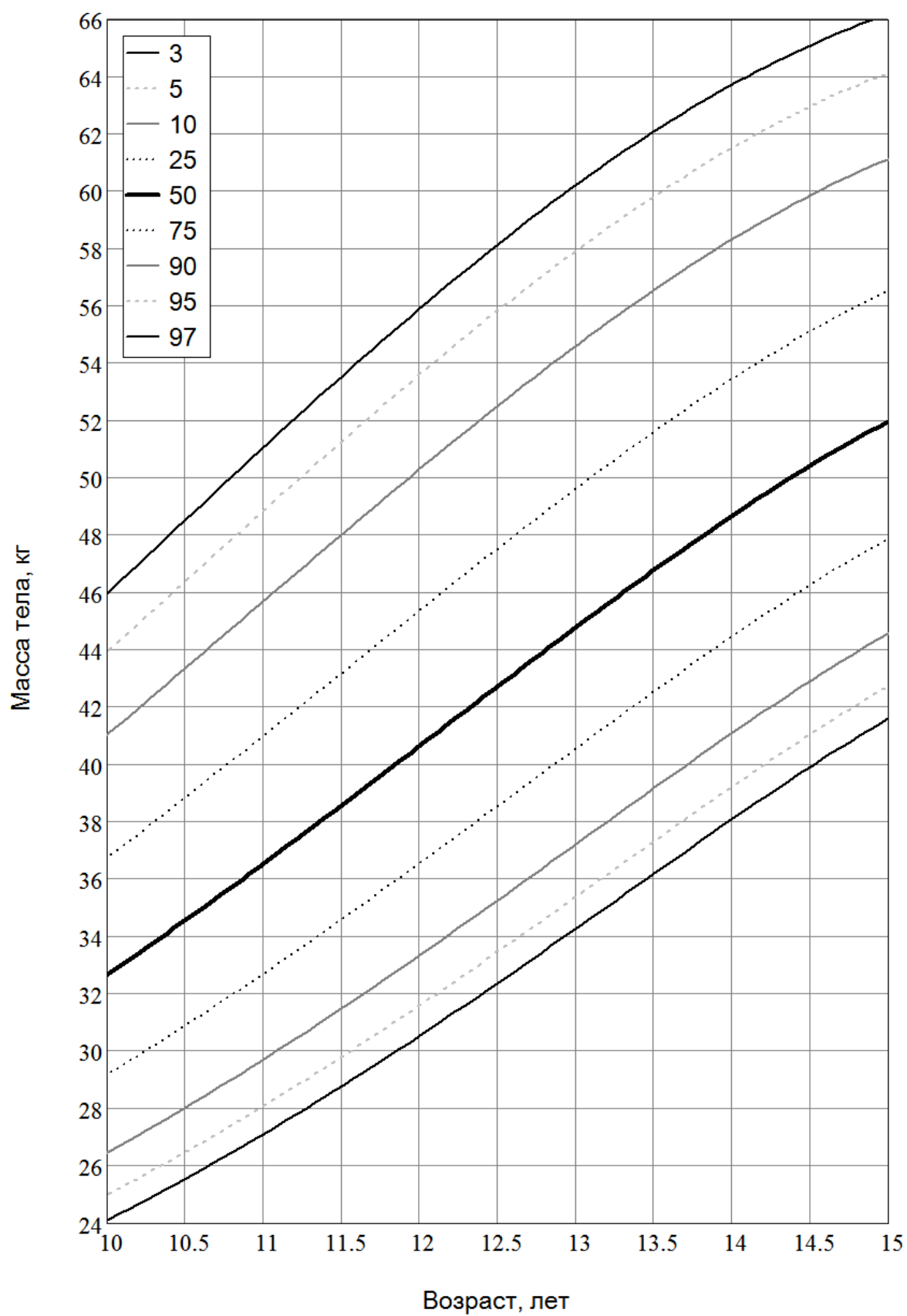


Рисунок 15 – Масса тела девочек от 10 до 15 лет

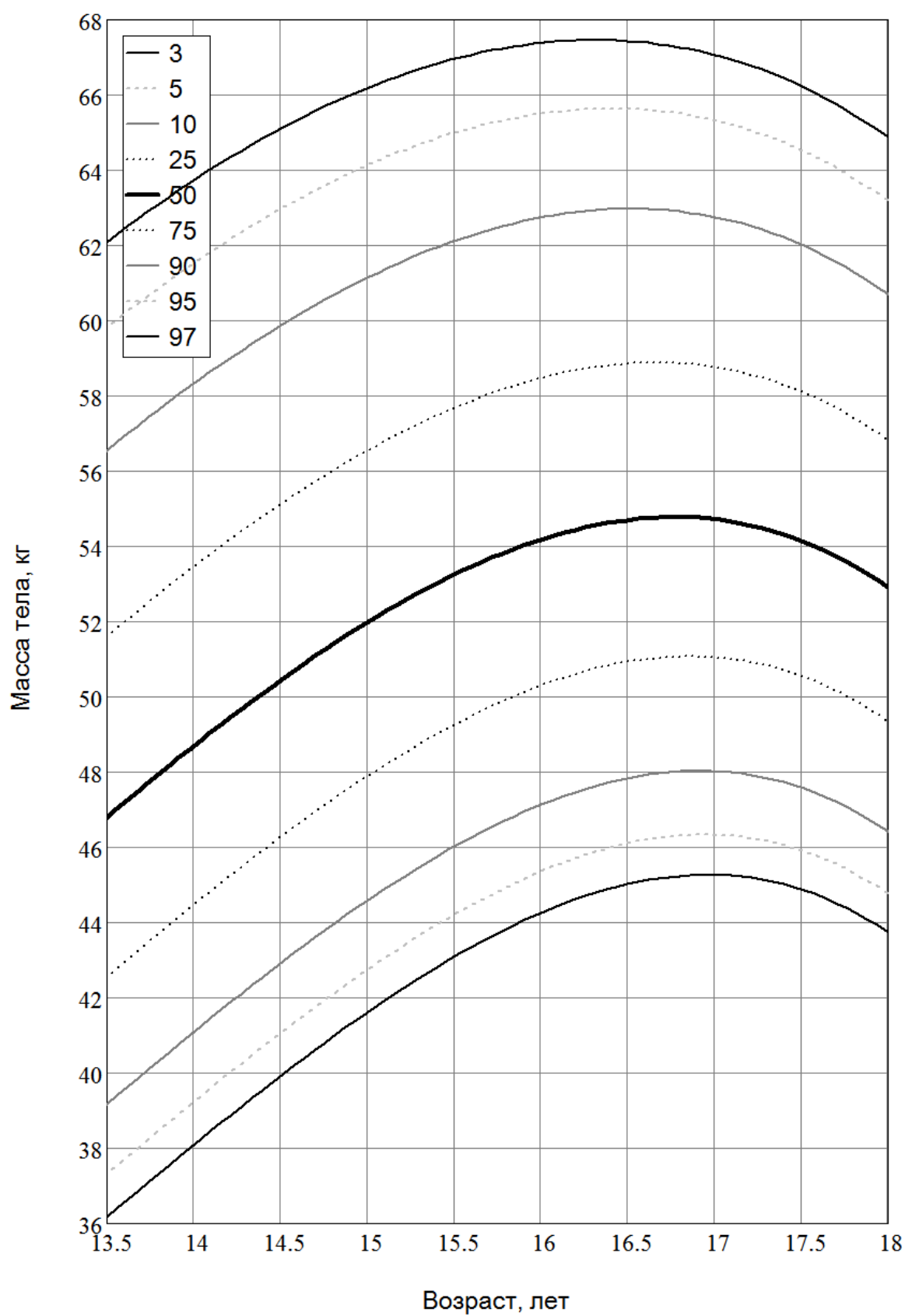


Рисунок 16 – Масса тела девочек-подростков

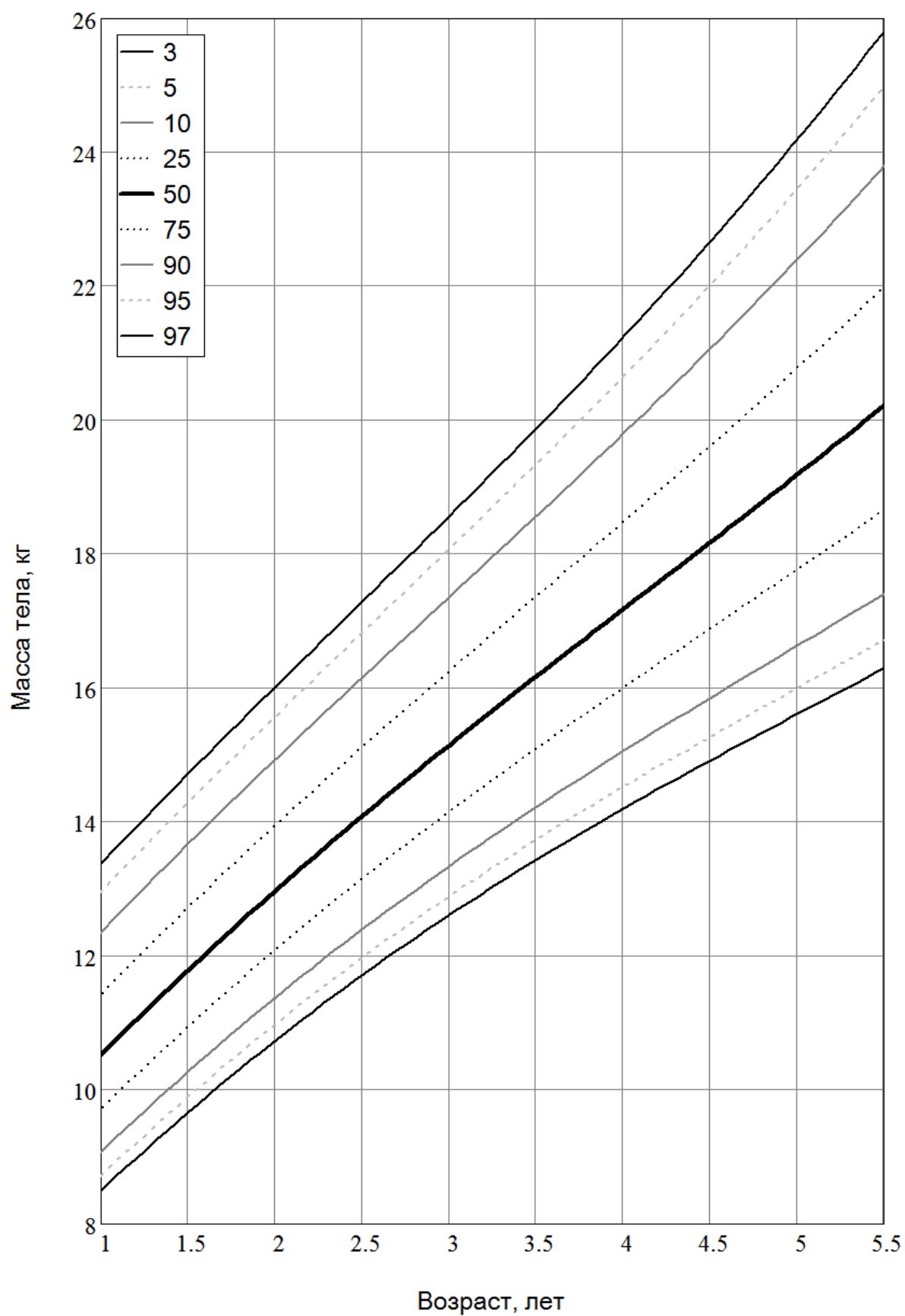


Рисунок 17 – Масса тела мальчиков от 1 до 5 лет

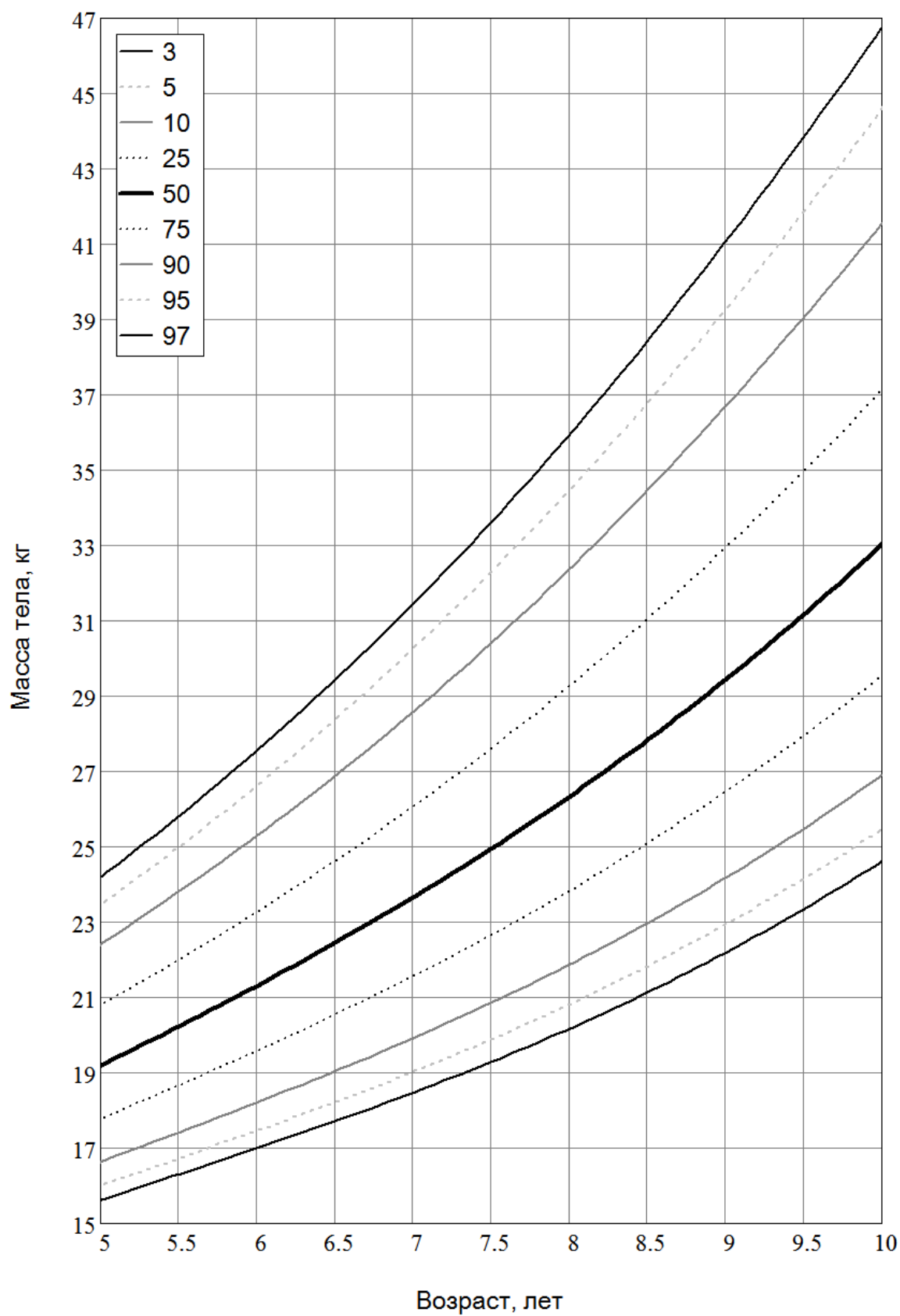


Рисунок 18 – Масса тела мальчиков от 5 до 10 лет

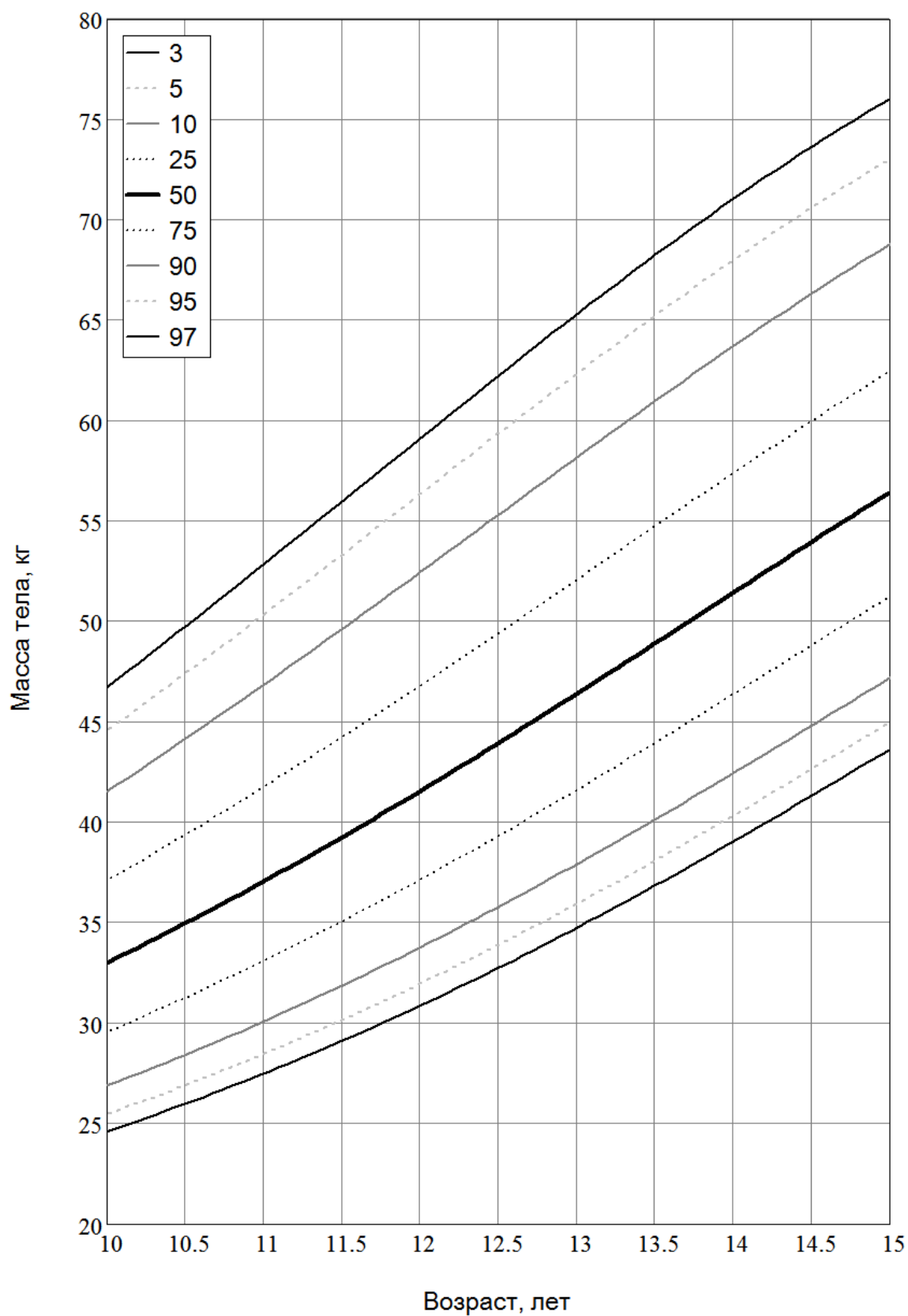


Рисунок 19 – Масса тела мальчиков от 10 до 15 лет

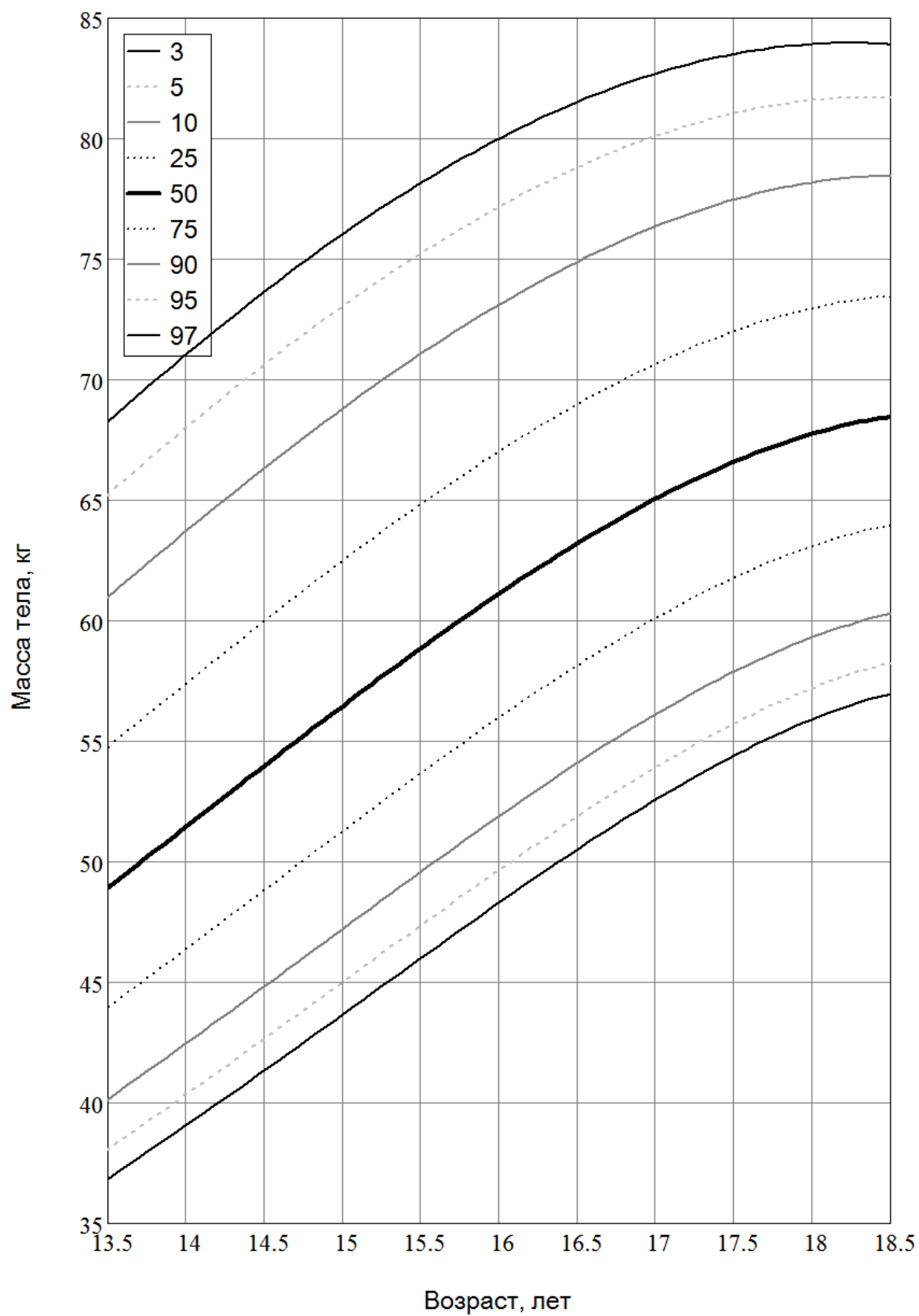


Рисунок 20 – Масса тела мальчиков -подростков

Карты исследования физического развития детей

Индивидуальная карта изучения физического развития ребенка

Дата заполнения:

1. Фамилия, имя	
2. Пол	
3. Национальность	
4. Дата рождения (год, месяц, число)	
5. Масса при рождении (в граммах)	
6. Длина тела при рождении (в см)	
7. Рождение путем кесарева сечения, вагинальным	
8. Течение беременности благополучное, с осложнениями (анемия, гипертермия, угроза прерывания, тяжелый токсикоз)	
9. Заболевания перинатального периода с пребыванием в стационаре, реанимации	
10. Заболевания перенесенные	
11. Прививки	
12. Грудное вскармливание (до какого месяца жизни)	
13. Месячный доход семьи (в рублях)	
14. Отец: ФИО, возраст при рождении ребенка, профессия, масса тела, рост	
15. Мать: ФИО, возраст при рождении ребенка, профессия, масса тела, рост	
16. Количество детей в семье, какой по счету родился ребенок	

17. Адрес проживания, телефон № школы, № поликлиники, участок	
При обследовании	
18. Масса тела (в граммах, кг)	
19. Рост /длина (в см)	
20. Окружность головы	
21. Окружность плеча	
22. Значение кожной складки трицепса	
23. Значение подлопаточной кожной складки	
24. Посещал(а) детское дошкольное учреждение (с какого возраста, сколько лет)	
25. Занятия в школе успешные, с отставанием	
26. Дополнительные занятия в кружках, индивидуально с преподавателем	
27. Оценка питания ребенка	
28. Группа крови	
29. Неблагоприятные условия окружающей среды	
30. Бытовые условия удовлетворительные, неблагоприятные	
31. Курят ли а) родители, б) ребенок	
32. Злоупотребляют алкоголем а) родители, б) ребенок	
33. Артериальное давление	
34. Диагноз при диспансерном осмотре	
35. Группа здоровья	
36. Дополнительное обследование	

**Индивидуальная карта
изучения физического развития ребенка
с заболеваниями почек**

Карта № _____ Отделение _____ Год _____ № госпитализации _____

Ф.И.О. _____

Дата рождения _____ Возраст _____

Адрес _____

Дата поступления _____ Дата выписки _____ К/день _____

Диагноз _____

Критерии хронической болезни почек _____

Стадия хронической болезни почек _____

Обострение /ремиссия _____ Длительность болезни _____

Анамнез заболевания _____

Возраст к началу болезни _____

Боли в животе _____ Симптом интоксикации _____

Дизурии, затруднения мочеиспускания _____

Повышение температуры _____

С-м АГ (возраст, уровень АД) _____ Связь с ГКС _____

В каком возрасте выявлено заболевание _____

Частота обострений в год _____

Лечение до поступления (препарат, доза, длительность) _____

Эффективность лечения _____

Возраст к началу терапии ГКС _____

Частота обострений в год _____ Частота госпитализаций _____

Анализы мочи

Дата			
Белок, г/л			
Le, *10 ⁶ /л			
Эр, *10 ⁶ /л			
нейтр., %			
лимф., %			

Биохимия крови: общий белок _____ г/л,
холестерин _____ мм/л, липопротеиды
_____ мг%, мочевины _____ мм/л,
креатинин _____ мг% альбумины
_____ глобулины _____ К _____ Na _____

Посевы мочи

Дата			
Возбудитель			
Степень бактериурии			

Анализ крови: Нв _____ г/л, Эр _____ *10¹²/л,
Л _____ *10⁹/л,
СОЭ _____ мм/час

Масса тела в динамике

Дата						
Вес						

Истинный вес: 1-й день без отеков _____, 7-й день _____, 14-й день _____

Оценка по ВОЗ						Российские данные		Воронеж		
длина тела, SDS	длина тела, %	ИМТ, SDS	ИМТ, %	масса тела, SDS	поверхность тела	длина тела, центиль	масса тела, центиль	длина тела, центиль	масса тела, центиль	Сводная оценка

Ф.И.О. _____ ИБ № _____ Дата госпитализации _____

Суточная экскреция солей

дата		
Диурез		Мл
Оксалаты		Мг/сут
Моч. Кислота		Мг%
Кальций		Мг/сут
фосфор		Мг/сут
креатинин		Мг%
белок		г/л

Ритм мочеиспусканий

время	кол-во

Проба Зимницкого

время	кол-во	уд. Вес
9		
12		
15		
18		
21		
24		
6		

СКФ по Шварцу: дата _____ мл/мин _____

УЗИ почек

Правая почка: длина _____ мм, ширина _____ мм, паренхима _____ мм, размеры (не) увеличены _____, эхоплотность обычная _____, кортико-медуллярная дифференцировка сохранена чашечки до микции не расширены _____, в/гр _____ мм, с/гр _____ мм, н/гр _____ мм, после микции _____

лоханка не расширена _____, до микции _____ мм, после _____ мм, в/3 мочеточника _____, оскуднения кровотока в кортикальном слое не выявлено _____

Заключение

Левая почка: длина _____ мм, ширина _____ мм, паренхима _____ мм, размеры (не) увеличены _____, эхоплотность обычная _____, кортико-медуллярная дифференцировка сохранена чашечки до микции не расширены _____, в/гр _____ мм, с/гр _____ мм, н/гр _____ мм, после микции _____

лоханка не расширена _____, до микции _____ мм, после _____ мм, в/3 мочеточника _____, оскуднения кровотока в кортикальном слое не выявлено _____

УЗИ мочевого пузыря: объем _____ наполнение тугое _____ форма обычная _____

Содержимое _____

Стенка: толщина _____ мм, не изменена

Мочеточники не расширены _____

Микция однократная _____ трехкратная с интервалом 15 минут

Объем остаточной мочи _____ см³

Экскреторная урография

Снимки на _____

Правая почка расположена _____

Левая почка _____

Правая ЧЛС _____

Левая _____

Мочеточники _____

В ортостатическом положении уродинамика _____

норма

Левая почка

ПИ 0,7 – 0,82

Индекс Ходсона

0,45 – 0,5

Заключение

Отеки (степень) _____ Длительность (дни) _____ Дата окончания _____

Концентрирование: сут. диурез _____ макс уд. вес _____ АД _____ мм рт. ст. ЧСС _____ уд/мин

Лечение

[illegible][illegible]

Продолжительность терапии ГКС			Лечение ГКС в период данной госпитализации						
лет	месяцев	дней	препарат	дата начала	доза	кол-во дней	доза	кол- во дней	Ремиссия на какой день терапии

Другая терапия							
Антимикробная	Доза	цитостати ки	Доза	коррек ция АГ	диуретики	Противореци- дивная терапия	Привержен- ность терапии