

**На правах рукописи**

**Настаушева Наталия Сергеевна**

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФИЗИЧЕСКОГО  
РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ  
ПОЧЕК**

**14.01.08 – педиатрия**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
**диссертации на соискание ученой степени**  
**кандидата медицинских наук**

**Воронеж 2017**

Работа выполнена на кафедре госпитальной и поликлинической педиатрии в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России)

**Научный руководитель:**

**Стахурлова Лилия Ивановна** - доктор медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:**

**Комарова Ольга Викторовна** - доктор медицинских наук,  
Федеральное государственное автономное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
нефрологическое отделение НИИ педиатрии,  
главный научный сотрудник

**Летифов Гаджи Муталибович** – доктор медицинских наук, профессор,  
Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования  
«Ростовский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра  
педиатрии с курсом неонатологии факультета повышения квалификации и  
профессиональной переподготовки специалистов, заведующий

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования «Российский  
национальный исследовательский медицинский университет  
имени Н.И.Пирогова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 30 ноября 2017 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета Д.208.009.02 при ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10 и на сайте университета <http://www.vrngmu.ru/>

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2017 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Кравченко Андрей Яковлевич

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Общеизвестно, что физическое развитие (ФР) детей является одним из основных индикаторов их здоровья (Антонов О.В. и соавт., 2012; Баранов А.А. и соавт., 2010; Нагаева Е.В., 2009; Ямпольская Ю.А., 2005). В 1997-2003 г.г. группа экспертов ВОЗ провела исследование по составлению стандартов ФР детей и подростков (WHO Multicentre Growth reference Study Group, 2006). Дети, отобранные в исследование, соответствовали определенным критериям: так, они должны были находиться на грудном вскармливании минимум 6 месяцев, их матери не должны были курить и прочее. Составленными стандартами ВОЗ пользуются многие педиатры для сравнительной оценки развития здоровых детей в различных регионах, а также для выявления нарушений ФР детей с хронической патологией (Brenner B. et al., 1988; Hogg R.J. et al., 2003; Reelfsema V., 2001; Seikaly M.G. et al., 2006).

Хроническая болезнь почек (ХБП) относится к достаточно часто встречающейся патологии у детей. ХБП является наднозологическим понятием, оно введено в практику врача в 2002 г. (Баранов А.А. и соавт., 2004; Узунова А.Н. и соавт., 2013; Franke D. et al., 2010). Выделяют 5 стадий ХБП, определяющим параметром классификации является скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (Иванов Д.Д., 2006; Шутов А.М., 2014).

ФР детей с ХБП оценивалось многими детскими нефрологами на поздних стадиях – 3-5-ой, то есть когда у пациента развивалась хроническая почечная недостаточность (ХПН). Оценке параметров роста (длины тела) и массы тела детей на ранних стадиях ХБП (1-ой и 2-ой) в России посвящены единичные работы (Молчанова М.С. и соавт., 2011; Молчанова М.С., 2012; Кранс В.М., 2007). По свидетельству зарубежных авторов, при ХБП 3-5 стадий, где этиологией болезни является негломерулярная патология (чаще всего врожденные аномалии развития почек и мочевых путей), длина и масса тела ниже нормативных показателей, соответствующих возрасту детей. При гломерулярной этиологии ХБП может наблюдаться избыток массы тела, относительно возрастных стандартов, даже на поздних стадиях болезни, в связи с глюкокортикоидной терапией (Gao T. et al., 2012; Rodig N.M. et al., 2002). При этом данные о влиянии глюкокортикоидов на физическое развитие детей с ХБП, обусловленной нефротическим синдромом, разноречивы (Настаушева Т.Л. и соавт., 2017; Aljebab F. et al., 2016; Foster B.J. et al., 2006; Simmonds J., 2010).

Этиология ХБП у детей часто связана с врожденной и наследственной патологией почек и мочевых путей. Немаловажную роль в формировании и прогрессировании ХБП имеет также рецидивирующий пиелонефрит, который является одной из самых частых инфекций у детей и рецидивирует, как правило, на фоне врожденной патологии почек и мочевыводящих путей (Дамилова М.А., 2016; Сергеева Т.В. и соавт., 2014). Гломерулярные болезни почек, в частности идиопатический нефротический синдром (НС), хотя и встречаются реже, безусловно, вносят свой вклад в формирование ХБП у детей.

В последние годы достаточно много работ посвящено выявлению новых маркеров повреждения почек. Среди этих маркеров КИМ-1 (молекула повреждения почек-1) занимает немаловажное место (Charlton J.R., 2014; Di V. et al., 2014; Liborio A.V. et al., 2014; Van M.M., 2007). Показано диагностическое значение этого маркера для оценки тяжести поражения почек у детей при ожирении (Pedrosa D.C. et al., 2008).

Поэтому оценка данного маркера при ХБП у детей в зависимости от массы тела была бы полезна для установления степени повреждения почек.

Представляет интерес оценка показателей ФР детей с ХБП, этиологией которой является как наиболее частая патология мочевой системы, а именно, ИМС, так и более редкая гломерулярная патология. При этом выявление изменений длины и массы тела на ранних стадиях ХБП (1-ой и 2-ой) и факторов, влияющих на эти изменения, позволило бы проводить целенаправленную терапию и профилактику нарушений ФР у детей.

**Цель работы** - повышение качества диагностики и профилактики нарушений физического развития детей с ХБП на ранних стадиях.

**В задачи** исследования входило:

1. Сравнить параметры ФР детей с ХБП 1-2 стадии негломерулярной и гломерулярной этиологии со стандартами ВОЗ.
2. Провести сравнительную оценку показателей ФР у детей с ХБП 1-2 стадии негломерулярной этиологии по временным параметрам: в начале 21 века (2001-2002 г.г.) и через одно десятилетие (2011-2012 г.г.).
3. Выявить факторы, способствующие изменению показателей ФР у детей с ранними стадиями ХБП различной этиологии.
4. Выяснить связь показателей ФР (длина, масса тела, ИМТ) с клинико-анамнестическими и лабораторными показателями детей с ХБП негломерулярной этиологии на ранних стадиях.
5. Определить степень повреждения почек у детей с ХБП негломерулярной этиологии с ожирением при исследовании КИМ-1.
6. Оценить влияние глюкокортикоидной терапии на физическое развитие детей с идиопатическим НС.
7. Определить терапевтические и профилактические мероприятия, снижающие риск нарушений физического развития детей с ХБП на ранних стадиях.

#### **Научная новизна**

Установлено, что показатели длины и массы тела детей с ХБП 1-2 стадии, обусловленной рецидивирующим ПН на фоне врожденной аномалии развития почек и мочевых путей, незначительно отличались от стандартов ВОЗ. При этом выявлены различия в длине и, особенно в массе тела у пациентов, обследованных в начале 21 века и через 10 лет: современные больные были несколько выше и имели достоверно большую массу. Факторами, влияющими на показатели физического развития детей с 1-2 стадией ХБП негломерулярной этиологии, явились масса и длина при рождении, социальный статус семьи. Установлена связь показателей физического развития с АД, функцией концентрирования почек, частотой рецидивирования ПН. Выявлено неблагоприятное влияние ожирения при ХБП 1-2 стадии негломерулярной этиологии на течение заболевания, что подтверждается более высокими значениями КИМ-1 в моче детей с ожирением и ХБП, по сравнению с пациентами без ожирения. Показатели массы тела детей с ХБП 1-2 стадии, обусловленной гломерулярной этиологией – идиопатическим НС, значительно отличались от стандартов ВОЗ. Выявлена связь массы тела детей с ИНС с кумулятивной дозой преднизолона в течение последних 6 месяцев. Данная связь терялась у больных, получавших глюкокортикоидную терапию ранее 6 месяцев до обследования. У детей со стероидочувствительным ИНС при лечении рецидивов заболевания снижение дозы

преднизолона с 2мг/кг/сут до 1мг/кг/сут не уменьшало продолжительности последующей ремиссии.

### **Практическая значимость**

Данные работы расширяют возможности педиатров в отношении ранней диагностики, профилактики и терапии нарушений физического развития у детей с ХБП. Результаты исследования показывают целесообразность определения показателей физического развития детей с ХБП согласно критериям ВОЗ, то есть с использованием Z - критерия. На основании результатов сопоставления показателей физического развития и клинико-лабораторных данных при ХБП 1-2 стадии негломерулярной этиологии у детей обоснована важность диагностики избытка массы тела и ожирения. Для оценки физического развития детей с ранними стадиями ХБП показана необходимость учета антропометрических данных при рождении и социального статуса семьи. Рекомендовано определение мочевого КИМ-1 для выявления степени повреждения почек при ХБП негломерулярной этиологии у детей с ожирением. Выявлена возможность уменьшения наиболее частого побочного эффекта преднизолона – ожирения у детей со стероидочувствительным нечасто рецидивирующим НС при лечении рецидива заболевания.

**Достоверность и обоснованность результатов исследования** подтверждается представительностью выборки, обширным первичным материалом, тщательностью его качественного и количественного анализа, системностью исследовательских процедур, использованием современных методов статистической обработки информации.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. У детей с ХБП на ранних стадиях, обусловленной негломерулярной этиологией, показатели физического развития имеют нормальное распределение и незначительно отличаются от нормативных стандартов. Больные, обследованные в текущем десятилетии, имеют достоверно большую массу тела, по сравнению с пациентами, обследованными в начале 21 века. Дети с ХБП 1 и 2 стадии гломерулярной этиологии заболевания значительно отличаются от стандартных нормативных показателей большей массой тела.
2. Факторами, влияющими на физическое развитие детей с ХБП 1-2 стадии негломерулярной этиологии, являются антропометрические данные при рождении и социальный статус семьи. Ожирение неблагоприятно влияет на течение заболевания у этих больных.
3. Масса тела детей с ХБП 1-2 стадии гломерулярной этиологии связана с глюкокортикоидной терапией, данная связь теряется через 6 месяцев после отмены преднизолона.
4. Регулярный контроль длины и массы тела детей с ХБП 1-2 стадии при негломерулярной этиологии заболевания необходим с целью профилактики и терапии ожирения. У детей с ХБП 1-2 стадии гломерулярной этиологии, а именно при стероидочувствительном НС, для уменьшения неблагоприятного влияния глюкокортикоидов возможно снижение суточной дозы преднизолона с 2мг/кг до 1мг/кг при лечении рецидивов.

### **Личный вклад автора**

Автором лично проведен анализ литературы, посвященной исследуемой проблеме, отбор больных, разработаны и заполнены карты первичной документации на каждого больного. Проведен ретроспективный анализ историй болезни, лично

осуществлено проспективное наблюдение за детьми с ХБП 1-2 стадий с использованием результатов клинико-лабораторных исследований и методов визуализации.

#### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XVI Международном конгрессе детских нефрологов (Китай, Шанхай, 2013), 47 Европейском конгрессе детских нефрологов (Португалия, Порту, 2014), XIV Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2015), VIII Научном обществе нефрологов России (Москва, 2015), Российской конференции педиатров-нефрологов, урологов «Памяти Альберта Васгеновича Папаяна посвящается» (Санкт-Петербург, 2016), XV Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2016).

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедр госпитальной и поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и педиатрии, детских инфекционных заболеваний ФГБОУ ВО ВГМУ им.Н.Н.Бурденко Минздрава России.

#### **Внедрение в практику**

Результаты проведенных исследований внедрены в лечебную работу нефрологического отделения Бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная детская клиническая больница №1», нефрологическое отделение Бюджетного учреждения здравоохранения Липецкой области «Областная детская больница», используются в учебном процессе на кафедре госпитальной и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им.Н.Н.Бурденко Минздрава России

#### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 11 работ, из них 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки РФ для публикации основных материалов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата медицинских наук. Получено свидетельство РФ о государственной регистрации базы данных № 2015621811 «Хроническая болезнь почек у детей Воронежской области».

#### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 119 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, клинической характеристики больных, методов исследования, 2-х глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 31 таблицей и 19 рисунками. Указатель литературы содержит 137 источников, в том числе 52 отечественных и 85 зарубежных.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

Работа основана на результатах обследования 326 детей с ХБП 1-2 стадии: 266 детей с негломерулярной этиологией (рецидивирующим пиелонефритом на фоне врожденных аномалий развития почек и мочевых путей) и 60 детей с гломерулярной патологией (идиопатическим нефротическим синдромом) в возрасте от 2-х 17 лет. Все дети неоднократно находились на обследовании и лечении в БУЗ ВО «ВОДКБ№1» (главный врач – М.Л.Жидков) в связи с обострениями пиелонефрита

или обострением нефротического синдрома (НС). Исследование было ретроспективным и проспективным, период исследования составил 15 лет (с 2001 по 2015 гг.). Все показатели анамнеза, клинического обследования, включая массу и длину тела, данные лабораторного и инструментального исследования оценивались при поступлении ребенка в стационар.

#### **Группа детей с ХБП 1-2 стадии негломерулярной этиологии**

Дети с негломерулярной патологией (рецидивирующим пиелонефритом,  $n=210$ ) были разделены на две группы в зависимости от периода обследования: 1-я группа – 110 детей, пролеченных по поводу пиелонефрита в БУЗ «ВОДКБ№1» в 2001-2002 г.г.; 2-я группа – 100 детей, пролеченных там же по поводу пиелонефрита в 2011-2012 г.г., то есть через 10 лет. Целью данного разделения явилось сравнение ФР детей в разные временные периоды, так как известно, что с течением времени ФР детей может изменяться. Критериями диагноза ПН явились: подъем температуры и/или бактериурия  $\geq 100000$  КОЕ/мл, лейкоцитурия более 3-5 в поле зрения или более 2000/мл мочи. При отсутствии подъема температуры учитывались другие симптомы: боли в животе, дизурии, признаки интоксикации. В обследование были включены только те дети, которые имели неоднократные обострения ПН (2 и более). У большинства детей- 89 (80,9%) 1-ой группы и 74 (74,0%) 2-ой группы ПН протекал на фоне врожденных аномалий развития почек и мочевых путей, (стриктура мочеточника, гипоплазия почки, добавочные сосуды, удвоение или расщепление чашечно-лоханочной системы, ротация почек, подковообразная почка) и/или нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, а также пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР).

В 1-ой группе наблюдались дети в возрасте от 4 до 17 лет, среди них 36 мальчиков (32,7%) и 74 девочки (67,3%); во 2-й группе - дети от 1 года до 17 лет, среди них 29 мальчиков (29,0%) и 71 девочка (71,0%). В обеих группах статистически значимо преобладали девочки ( $p<0,0001$ ). Средний возраст детей в 1-й группе составил  $11,7\pm 3,9$  года, во 2-й группе –  $9,3\pm 4,5$  года ( $p<0,0001$ ). Городских и сельских детей в обеих группах было примерно поровну: так, в 1-й группе было по 55 городских и сельских детей (по 50,0%, соответственно); во 2-й группе – 54 (54,0%) городских и 46 сельских детей (46,0%).

Средняя масса тела детей при рождении составила в 1-ой группе  $3493\pm 490$  г, во 2-й –  $3432\pm 438$  г, ( $p=0,36$ ). Средняя длина тела детей при рождении составила в 1-й группе –  $52,9\pm 3,7$  см, во 2-й –  $52,8\pm 2,5$  см, ( $p=0,93$ ). Среди детей с негломерулярной патологией ХБП 1-й стадии зафиксирована у 94 детей (85,5%) 1-й группы и у 93 детей (93,0%) 2-й группы; со 2-й стадией ХБП наблюдалось 16 детей 1-й группы (14,5%) и 7 детей 2-й группы (7,0%).

#### **Группа детей с ХБП 1-2 стадии негломерулярной этиологии, обследованных в 2013-2015 годах (с исследованием КИМ-1 мочи)**

Обследовано 56 детей с ХБП, где этиологией заболевания явился рецидивирующий ПН, протекающий у всех детей на фоне врожденных аномалий развития почек и/или мочевых путей: гипоплазия почек, удвоение почек, ПМР, обструкция мочевых путей – стриктура мочеточника, миатостеноз. Так как целью данного раздела работы явилось установление диагностического значения КИМ-1 в моче у детей с ХБП, протекающей на фоне ожирения, мы разделили всех больных на 2 группы в зависимости от массы тела. Первая группа включала 29 детей с ПН без ожирения в возрасте от 3 до 17 лет, средний возраст  $11,0 \pm 4,1$  года, из них 9

мальчиков (31,0%) и 20 девочек (69,0%). Вторая группа- 27 детей обследованы с ПН и ожирением в возрасте от 5 до 17 лет, средний возраст  $12,1 \pm 3,3$  года, из них 14 мальчиков (51,9%) и 13 девочек (48,1%). То есть группы были идентичны по возрасту и полу. В 1-й группе масса тела соответствовала возрастной норме ( $SDS\ ИМТ = \pm 1$ ). Во 2-й группе масса тела пациентов превышала нормативные показатели ( $SDS\ ИМТ \geq +2$ ). При этом 1 степень ожирения наблюдалась у 10 детей (37,0%), 2-я степень – у 10 детей (37,0%), 3-я степень была у 7 пациентов (25,9%). Группы были одинаковы по антропометрическим показателям при рождении и по социальному статусу семьи. Все 56 детей данной группы имели 1-у стадию ХБП.

#### **Группа детей с ХБП 1-2 стадии гломерулярной этиологии**

Группа пациентов с гломерулярной этиологией ХБП состояла из 60 детей с ИНС, среди них мальчиков было 34 (56,7%), девочек- 26 (43,3%). Возраст больных составил от 3 до 17 лет. Идиопатический НС диагностировался на основании клинико-лабораторного симптомокомплекса: наличия отека, протеинурии  $\geq 40\text{ мг/м}^2/\text{час}$  или  $\geq 2,5\text{ г/сут}$ , гипоальбуминемии  $\leq 25\text{ г/л}$ , гипопроteinемии, гиперхолестеринемии. У детей отсутствовали признаки гломерулонефрита с нефротическим синдромом, такие как АГ, гематурия. В дебюте НС все дети получали преднизолон в суточной дозе  $60\text{ мг/м}^2$  или  $2\text{ мг/кг}$  в течение 4-6 недель с последующим альтернирующим курсом в дозе  $40\text{ мг/м}^2/\text{через день}$  – 4-6- недель с постепенным снижением по 5-10 мг/неделю до полной отмены. Среди 60 больных 52 (86,7%) были стероидочувствительны, 8 (13,3%) больных были стероидорезистентны. Среди стероидочувствительных пациентов 9(17,3%) были стероидозависимыми. Рецидивы заболевания у стероидочувствительных детей также купировали преднизолоном в дозе  $60\text{ мг/м}^2/\text{сутки}$  до 3 последовательных нормальных анализов мочи, затем переводили на альтернирующий курс преднизолона в дозе  $40\text{ мг/м}^2/\text{через день}$  4-6 недель с постепенным снижением дозы по 5-10 мг/неделю до полной отмены. У детей с частыми рецидивами НС, стероидозависимостью и стероидорезистентностью применяли цитостатические препараты: хлорамбуцил  $0,2\text{ мг/кг/сут}$  6-8 недель или циклофосфан  $2\text{ мг/кг/сут}$  6-8 недель, или циклоспорин А в дозе  $2-5\text{ мг/кг/сут}$  6 и более месяцев. При проведении нефробиопсии из 7 детей с НС у 4-х выявлены минимальные изменения в клубочках, у 3-х фокально-сегментарный гломерулосклероз. Среди детей с гломерулярной патологией ХБП 1-й стадии зафиксирована у 58-и, ХБП 2-й стадии – у 2-х.

#### **Методы исследования.**

У всех детей оценивались следующие параметры физического развития (ФР): рост (длина тела), масса тела и индекс массы тела (ИМТ). Индекс массы тела (ИМТ) был рассчитан по формуле:  $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (в м}^2\text{)}$ . Для сопоставления полученных значений длины, массы тела и ИМТ детей разного пола и возраста вычислялись Z- оценки (Z -критерий) как разница в стандартных отклонениях от средних значений нормативных показателей детей того же пола и возраста, разработанных ВОЗ в ходе многоцентрового исследования развития здоровых детей (Multicentre Growth Reference Study 1997-2003) с использованием программного средства WHOANTHROPlus.

У всех больных исследовался клинический и биохимический анализ крови, анализы мочи, посев мочи на микрофлору исследовали трижды, УЗИ почек. УЗИ мочевого пузыря осуществляли при наполненном мочевом пузыре и после микции, по показаниям проводили цистографию, внутривенную урографию, радиоизотопную (с



Тх99) сцинтиграфию почек, компьютерную (КТ) или магниторезонансную (МРТ) томографию почек. Параметры функционального состояния почек оценивали по пробе с сухоядением или пробе Зимницкого (у младших детей) и по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле Шварца:

$$\text{Ссг (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = \frac{0,55 \times \text{рост (см)}}{\text{Scr (мг/дл)}}$$

В данной формуле Ссг – клиренс эндогенного креатинина, 0,55 – коэффициент (для мальчиков старше 12 лет коэффициент равнялся 0,7), Scr – креатинин сыворотки крови.

Скорость клубочковой фильтрации, оцененная расчетным методом, использовалась также для оценки стадии хронической болезни почек (ХБП).

Исследование молекулы повреждения почек (KIM – 1) в моче проведено методом непрямого иммуоферментного анализа (ELISA) с использованием системы HUMAN TIM-1 Immunoassay, RandDSystemsInc. США. Исследование проведено в Научно- Исследовательском институте экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО ВГМУ им.Н.Н.Бурденко (заведующий д.м.н. Атякшин Д.А.).

Методы статистического анализа полученных результатов.

Анализ данных проводился с использованием пакета статистической обработки Statistica 6.1. Среднее значение представлено совместно со стандартным или среднеквадратичным отклонением (СКО), а в некоторых случаях в виде пределов изменения его в 95% доверительном интервале (ДИ). Графическое представление результатов статистического анализа осуществлялось с использованием блоковых графиков (диаграмм размаха) для отражения параметров положения (среднего значения или медианы) и параметров рассеивания (СКО, верхней и нижней квантили, минимального и максимального значения в выборке).

Для выявления значимых различий количественных признаков в исследуемых группах использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) при условии согласия эмпирического распределения выборок с нормальным. Проверка согласия наблюдаемых распределений с нормальным осуществлялась с использованием модифицированного критерия Колмогорова-Смирнова. 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 U критерий Манна-Уитни для проведения попарных сравнений.

Для качественных признаков вычислялись значения абсолютной и относительной частоты встречаемости. Анализ влияния различных факторов на основе их частоты встречаемости в исследуемых группах проводится по  $\chi^2$ -критерию. Поправка Йетса использовалась при сравнении групп с малым числом наблюдений.

Для выявления корреляционной связи между показателями рассчитывались коэффициенты линейной корреляции Пирсона для нормально распределённых Z - оценок, во всех остальных случаях – непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. При проверке статистических гипотез принимался 5% уровень значимости.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Сравнительная характеристика физического развития детей с ХБП негломерулярной этиологии на ранних стадиях.

Результаты анализа показателей ФР у детей двух исследуемых групп и в сравнении со стандартами физического развития ВОЗ отражены в таблицах 1-3 и на рис. 1-3.

Таблица 1

Перцентильные значения Z критерия длины тела детей в обследуемых группах

Перцентили	2001-2002	2011-2012	По ВОЗ
<b>5</b>	-1,82	-1,59	-1,64
<b>10</b>	-1,00	-1,05	-1,28
<b>25</b>	-0,48	-0,21	-0,67
<b>медиана</b>	<b>0,16</b>	<b>0,36</b>	<b>0</b>
<b>75</b>	1,02	1,23	0,67
<b>90</b>	1,58	2,34	1,28
<b>95</b>	1,77	2,71	1,64

Как представлено в табл.1 отклонения от средних значений (Z- критерий) у детей с ХБП на ранних стадиях на уровне большинства перцентильных показателей незначительно (в пределах до 1) отличались от стандартов ВОЗ. Значение Z- критерия длины тела в верхних (75-м, 90-м, 95-м) перцентилях больных, обследованных в 2011-2012 гг, были значительно выше стандартных показателей ВОЗ.

На рис. 1-3 показано, что распределение Z -критерия длины тела пациентов, обследованных в 2001-2002 и 2011-2012 статистически значимо не отличалось от нормального (значение критерия Шапиро-Уилка  $W=0,985$ ,  $p=0,304$  в группе 1 и  $W=0,979$ ,  $p=0,118$  в группе 2). Как видно из данных рисунков, распределение длины тела больных в 2011-2012 г.г. несколько отличалось в сторону больших значений.

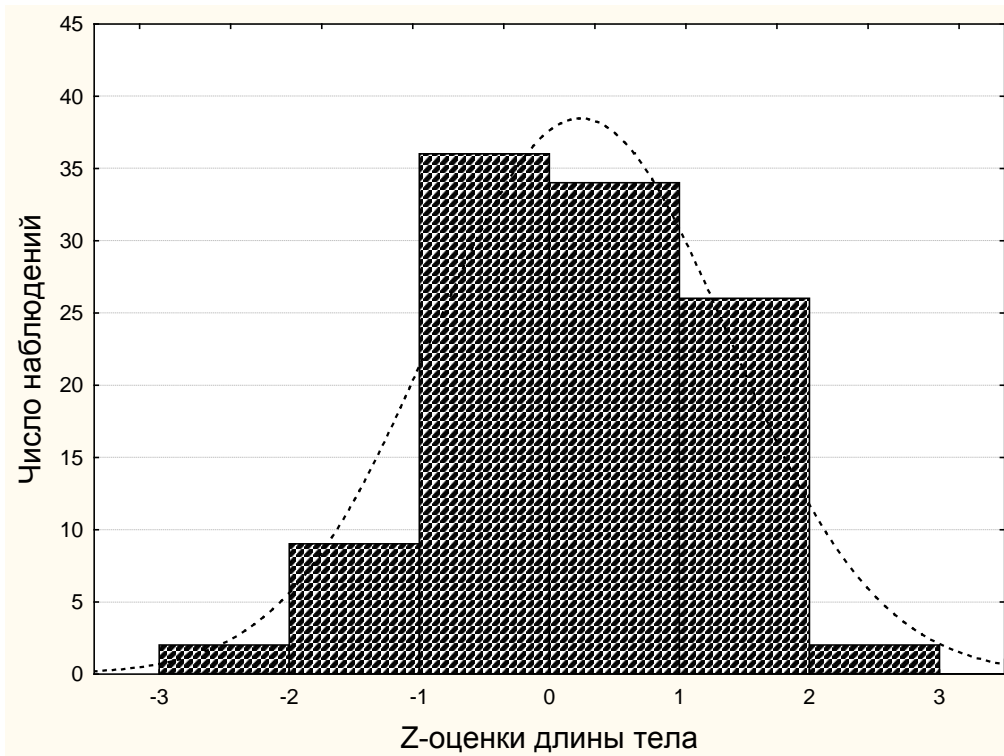


Рис. 1. Распределение Z-оценок длины тела детей с рецидивирующим ПН в 2001-2002 г.г. с наложенной кривой нормального распределения

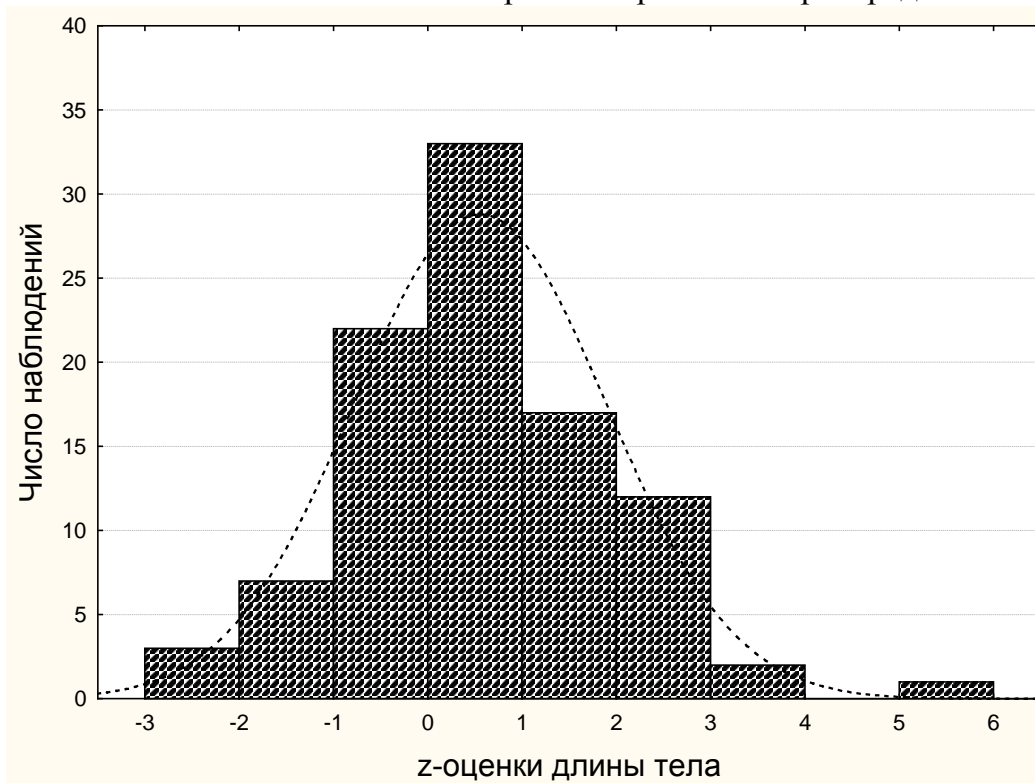


Рис. 2. Распределение Z-оценок длины тела детей с рецидивирующим ПН в 2011-2012 г.г. с наложенной кривой нормального распределения

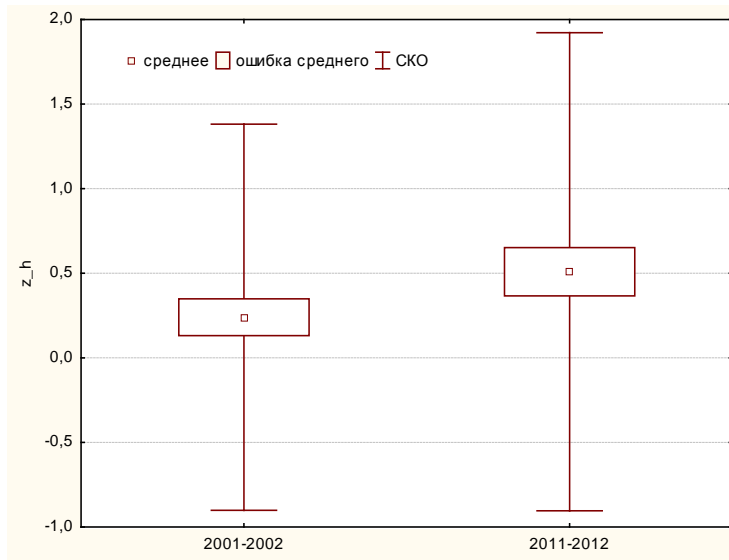


Рис. 3. Средние Z-критерия длины тела у детей с рецидивирующим ПН в разные годы наблюдения (t-Стьюдента= -1,51665, p=0,130889)

Таблица 2.

Перцентильные значения Z критерия массы тела детей в обследуемых группах

Перцентили	2001-2002	2011-2012	По ВОЗ
<b>3</b>	-1,36	-2,44	-1,88
<b>10</b>	-0,89	-0,68	-1,28
<b>25</b>	-0,37	0,11	-0,67
<b>медиана</b>	<b>0,09</b>	<b>0,81</b>	<b>0</b>
<b>75</b>	1,12	1,57	0,67
<b>90</b>	2,00	2,52	1,28
<b>97</b>	2,70	2,99	1,88

Масса тела, согласно средним значениям Z-критерия, у детей с рецидивирующим ПН достоверно не различалась с критериями ВОЗ (среднее значение Z -критерия равно 0, СКО =1). Но следует отметить, что больные 2011-2012 года имели медиану массы тела, значительно превышающую ожидаемую у здоровых детей, согласно стандартам ВОЗ (медианный критерий,  $\chi^2=17,6$ ,  $df=1$ ,  $p=0,00001$ ). Как видно из табл.2, дети на современном этапе отличались большими значениями массы тела, как на уровне медианы, так и на уровне 75, 90 и 95 перцентилей, по сравнению с больными, обследованными 10 лет назад.

Z-критерий ИМТ также был несколько выше у больных, обследованных в 2011-2012 годах на уровне 75, 90, 97 перцентилей (табл.3).

Таблица 3.

Перцентильные значения Z критерия индекса массы тела детей  
в обследуемых группах

Перцентили	2001-2002	2011-2012	По ВОЗ
<b>3</b>	-2,51	-1,99	-1,88
<b>10</b>	-1,76	-1,27	-1,28
<b>25</b>	-0,71	-0,75	-0,67
<b>медиана</b>	<b>-0,02</b>	<b>0,23</b>	<b>0</b>
<b>75</b>	0,61	1,14	0,67
<b>90</b>	1,53	2,11	1,28
<b>97</b>	2,01	2,57	1,88

В отношении массы тела выявлены достоверные различия средних Z-оценок больных 1-й и 2-й групп. Эти данные представлены на рис.4, где видно, что средний Z- критерий массы тела детей с ХБП в 2011-2012 г.г. достоверно больше аналогичного Z-критерия массы детей с ХБП в 2001-2002 г.г.

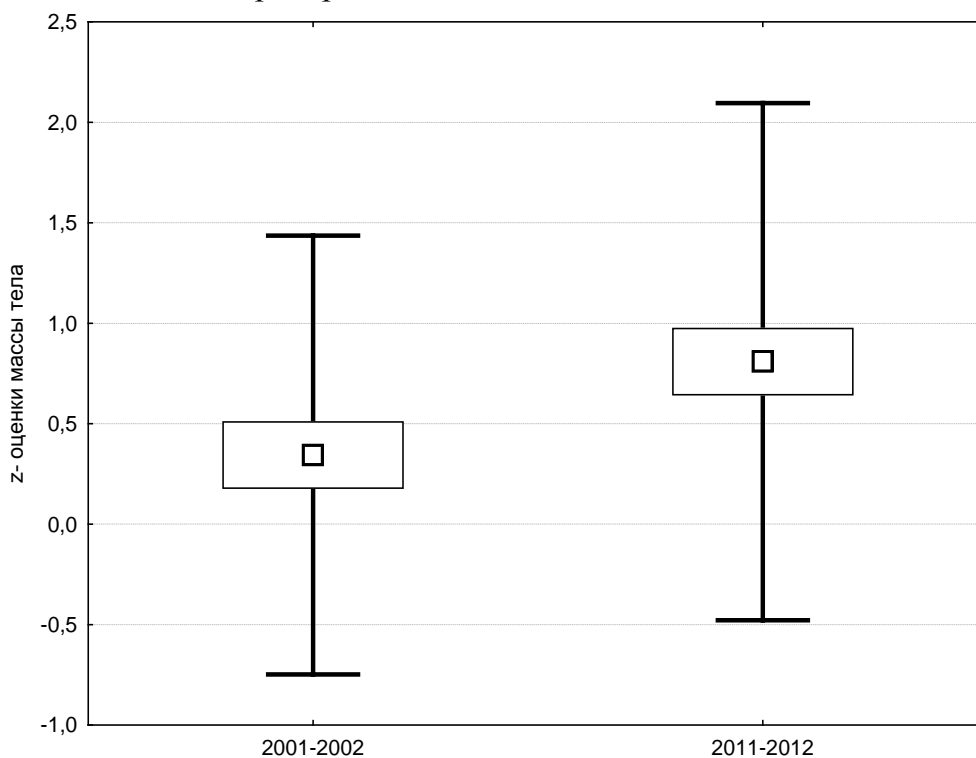


Рис. 4. Средние Z-оценки массы тела у детей с рецидивирующим ПН  
в разные годы наблюдения,  $p=0,05$

Таким образом, нами установлено распределение показателей ФР детей с ХБП 1-2 стадии, близкое к «нормальному развитию». В то же время у обследованных в 2010-2011 гг. больных имелись значительные отличия показателей длины, массы тела от стандартов ВОЗ на уровне высоких перцентилей. Нами также выявлены различия параметров ФР детей с ХБП 1-2 стадии, обследованных в 2011-2012 г.г., по

сравнению с детьми той же нозологической формы заболевания, но обследованных на 10 лет раньше: современные пациенты отличались несколько большей длиной и достоверно большей массой тела.

### **Факторы, влияющие на показатели ФР детей с хронической болезнью почек 1-2 стадии негломерулярной этиологии**

При выявлении факторов, влияющих на физическое развитие больных с ХБП негломерулярной этиологии, мы провели их оценку у детей с различными Z критериями. Для этого мы выделили детей с Z-критерием длины и массы тела от -1 до 1 –эта группа была названа как дети с нормальными показателями ФР. При Z-оценке менее -1 мы считали показатели длины и массы тела ниже нормы, соответственно дети с Z- критерием более 1 оценивались как дети с повышенными показателями ФР. С нормальными показателями длины тела было 134 больных, со сниженными показателями роста – 21 больной и с повышенными значениями длины наблюдалось 55 пациентов.

При проведении сравнительного анализа анамнестических, клинических и лабораторных показателей выявлены различия в длине и массе тела детей при рождении (табл.4) между группами пациентов с низкими и высокими показателями длины тела (ANOVA F= 9,804399, p=0,000087): длина и масса тела при рождении у высоких пациентов были достоверно выше аналогичных показателей низких больных.

Таблица 4

Сравнительная оценка длины и массы тела детей с ХБП негломерулярной этиологии при рождении в группах с высоким и низким ростом

Группа	n	Длина тела при рождении, см	Масса тела при рождении, г
Рост низкий	21	51,09 ± 2,3	3213,2 ± 437,1
Рост - норма	134	53,06 ± 2,9	3502,9± 428,5
Рост высокий	55	53,27 ± 2,1*	3652,9± 437,5*

\*- достоверные различия с показателями в группах с низким ростом

Обнаружено, что при высоком росте больных в 2 раза чаще регистрировалась полная семья (63,9%), по сравнению с больными с низким ростом (31,8%), p<0,05. Несколько чаще (39,4%) больные с высоким ростом рождались от повторных беременностей, по сравнению с больными с низким ростом (18,2%). То есть на длину тела пациентов с 1-2 стадией ХБП негломерулярной этиологии оказывали влияние длина и масса тела при рождении, возможно, число беременностей у матери, социальный статус семьи.

Можно заключить, что дети, у которых длина тела при рождении была выше, оставались более высокими в дальнейшем, при развитии у них ХБП 1-2 стадии. Пациенты с высокими показателями длины тела рождались не только с большей длиной, но и большей массой, по сравнению с пациентами со сниженными значениями роста.

Такому же анализу подверглись пациенты в отношении массы тела. С нормальными показателями Z-критерия ИМТ (от -1 до 1) было 123 больных, со

сниженными показателями Z-критерия ИМТ наблюдалось 39 больных, с Z-критерием ИМТ более 1 было 48 больных. Не было выявлено каких-либо статистически достоверных отличий в отношении анамнеза, клинических и лабораторных данных у больных со сниженным и повышенным ИМТ, но в то же время отмечена тенденция более раннего начала ИМС (примерно на 1 год) в группе больных с повышенным ИМТ. Систолическое АД было несколько выше у той же группы больных, хотя возраст детей в группе с повышенным ИМТ был достоверно меньше ( $p=0,042$ ). Протеинурия у детей с повышенным ИМТ также имела тенденцию к увеличению.

При анализе частоты встречаемости отдельных клинико-анамнестических признаков у детей со сниженным и повышенным ИМТ обнаружена тенденция к более частым обострениям ПН у детей с повышенным ИМТ (14,4% детей имели 3 обострения в год против 5,6% таких детей в группе со сниженным ИМТ); такая же тенденция отмечена в отношении гипертензии (16,7% против 7,7%).

### **Связь параметров ФР детей с клинико-лабораторными показателями при ХБП негломерулярной этиологии**

Нами проведен корреляционный анализ показателей ФР детей с ХБП негломерулярной этиологии 1-2 стадий с клинико-лабораторными параметрами. Результаты этого анализа представлены в табл. 5.

Таблица 5.

Корреляционный анализ показателей ФР и клинико-лабораторных данных у пациентов с ХБП негломерулярной этиологии

Показатели	САД	ДАД	Креатинин крови	Мочевина крови	Гемоглобин крови	Лейкоциты крови	СОЭ
<b>Группа 1 (2001-2002 г.г.)</b>							
Длина тела	0,67*	0,56*	0,40*	- 0,02	0,19	- 0,02	- 0,19
Масса тела	0,70*	0,54*	0,37*	- 0,01	0,19	0,08	- 0,21*
ИМТ	0,55*	0,37*	0,21*	0,00	0,14	0,19	- 0,15
<b>Группа 2 (2011-2012 г.г.)</b>							
Длина тела	0,64*	0,52*	0,50*	0,01	0,36*	- 0,37*	- 0,18
Масса тела	0,68*	0,49*	0,47*	0,00	0,35*	- 0,31*	-0,23*
ИМТ	0,52*	0,28*	0,30*	0,05	0,25*	- 0,18	-0,29*

\* - получены статистически значимые показатели ( $p<0,05$ )

При проведении корреляционного анализа показателей ФР детей с ХБП негломерулярной этиологии 1-2 стадий с клинико-лабораторными параметрами установлены следующие связи: в группе 1 - длины тела с САД и ДАД, креатинином крови; массы тела и ИМТ с САД и ДАД и креатинином крови; масса тела имела отрицательную связь со скоростью оседания эритроцитов. Во 2-й группе выявлено больше связей между показателями ФР и клинико-лабораторными признаками. Длина, масса тела и ИМТ этих пациентов положительно коррелировали с САД, ДАД, с креатинином крови, с гемоглобином, отрицательно - с лейкоцитами крови, СОЭ.

Согласно проведенному дисперсионному анализу выявлена зависимость массы

и ИМТ от артериальной гипертензией, массы тела от снижения функции концентрирования у пациентов, обследованных в 2011-2012 гг.

Таблица 6.

Наличие зависимости показателей ФР  
от клинико-лабораторных данных у пациентов 2-й группы  
с ХБП негломерулярной этиологии

Показатели	Длина тела	Масса тела	ИМТ
Артериальная гипертензия	-	+	+
Снижение функции концентрирования	-	+	-

### КИМ-1 мочи у детей с хронической болезнью почек негломерулярной этиологии 1-2 стадии с учетом ожирения.

Мы исследовали мочевой КИМ-1 у детей 2 групп: с ожирением и без ожирения. Группы детей не различались по возрасту, полу, диагнозу, а также по антропометрическим данным при рождении и социальному статусу семьи (см. материал и методы исследования). Отличия касались ИМТ: у детей без ожирения он составил  $19,2 \pm 3,1$ , с ожирением –  $28,6 \pm 4,4$ ,  $p < 0,01$ .

В группе пациентов с ожирением отмечен достоверно более высокий уровень креатинина:  $0,71 \pm 0,12$  мг%, а СКФ по Шварцу была достоверно ниже:  $122,4 \pm 19,0$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, чем у больных ХБП негломерулярной этиологии без ожирения:  $0,59 \pm 0,15$  мг/% ( $p = 0,01$ ) и  $137,6 \pm 23,7$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> ( $p = 0,006$ ) соответственно.

Установлено, что дети обеих групп несколько различались по частоте обострений ПН/год. Так в группе больных с ожирением 2 обострения ПН/год имели 11 больных (40,7%), у детей без ожирения этот процент был несколько ниже – 9 детей (32,1%). Одно обострение ПН/год чаще имели дети без ожирения – 12 детей (42,9%), по сравнению с пациентами с ожирением – 5 детей (18,5%).

КИМ-1 в моче был значительно выше в группе больных с ожирением:  $5824,06 \pm 2591,38$  пг/мл, по сравнению с больными, где ожирения не выявлено:  $1516,19 \pm 417,87$  ( $p < 0,03$ ).

В табл.7 показано, что перцентильные значения КИМ-1 в моче различались у больных с ожирением и без ожирения. Данные значения достоверно выше у детей с ожирением на уровне 75 и 90 перцентилей.

Таблица 7

Перцентильное распределение значений КИМ-1 в моче  
у детей с ХБП, обследованных в 2013-2015 гг.

Группы	10-й перцентиль	25-й перцентиль	Медиана	75-й перцентиль	90-й перцентиль
ХБП с ожирением, КИМ-1 пг/мл	26,4	381,4	682,1	4059,0*	16390,0*
ХБП без ожирения, КИМ-1 пг/мл	349,4	527,2	742,3	1211,5	2246,0

\*Критерий Манна-Уитни;  $p = 0,0005$



### **Сравнительная характеристика физического развития детей с хронической болезнью почек 1-2стadium гломерулярной этиологии**

Основным диагнозом при поступлении детей с гломерулярной патологией в стационар явился ИНС. Исследование длины и массы тела у всех детей данной группы проводили или в ремиссию нефротического синдрома, или, если больной поступал с обострением и выраженным отеочным синдромом, после ликвидации отека (так как отек влиял на показатели массы тела). Если ребенок получал метилпреднизолон, дозу пересчитывали на преднизолон: то есть 1 табл. метилпреднизолона = 4 мг учитывалась как 5 мг преднизолона.

Рассчитана общая кумулятивная доза в мг; мг/кг массы тела; мг/кг/сутки. Так как терапия преднизолоном влияет на показатели физического развития детей, мы анализировали параметры длины и массы тела больных в 2-х группах. Первая группа – 30 детей, не получавших преднизолон в течение последних 6 месяцев до исследования; вторая группа – 30 детей, получавших преднизолон последние 6 месяцев до исследования. Группа 1 – 30 детей с НС, которые не получали преднизолон последние 6 мес, были в возрасте от 2 до 17 лет, средний возраст  $9,3 \pm 4,8$  лет, из них девочек и мальчиков было поровну – по 15 (50%). Дети, проживающие в районах Воронежской области составили 56,7%- 17, проживающие в г.Воронеже 43,3% - 13. ХБП 1 стадии определена у 29-и больных, 2 стадии – у 1-го.

Группа 2 – 30 детей с НС, которые получали преднизолон последние 6 мес. обследованы в возрасте от 3 до 17 лет, средний возраст  $7,8 \pm 4,0$  лет. Из них девочек 11 (36,7%), и мальчиков 19 (63,3%). Из них сельских детей было 22 (73,3%) и городских- 8 (26,7%). Так же как и в 1 группе ХБП 1 стадии определена у 29 детей, ХБП 2 стадии – у 1-го. То есть группы детей, получавших и не получавших преднизолон в течение последних 6 месяцев до исследования, не различались по возрасту, полу и месту проживания, также как по стадиям ХБП. Социальный статус семей также не различался в группах детей, получавших и не получавших преднизолон.

Возраст к началу ИНС в 1 группе составил  $60,9 \pm 44,4$  мес., во 2 группе –  $59 \pm 41,9$  мес., длительность НС на период исследования составила  $49,6 \pm 59$  мес в 1 группе и  $36,4 \pm 44,6$  мес. во 2 группе, различий нет. Различия имелись в продолжительности последней ремиссии до обследования. В 1 группе она была дольше:  $21,8 \pm 41,4$  мес., во 2 короче:  $4,1 \pm 6,1$ мес.,  $p < 0,02$ .

Все дети 2 группы к моменту исследования получали преднизолон, в 1 группе преднизолон пациенты не получали в течение 6 мес., но 19 детей (63,3%) получали его раньше. Среднее число обострений в 1 группе составило 17, во 2 группе – 9,  $p < 0,037$ . У 28 и 25 детей 1 и 2 группы соответственно нефробиопсия не проводилась. У 2 детей 1 группы при проведении биопсии почки установлен ФСГС; из 5 биопсированных больных 2 группы у 1 установлен ФСГС, у 4 – болезнь минимальных изменений. Большинство детей были стероидочувствительными: 24 из 1 группы и 28 из 2 группы, 6 детей из 1 и 2 из 2 группы были стероидорезистентными. При изучении показателей физического развития установлено, что Z- критерий длины тела детей 1 и 2 групп недостоверно отличался от стандартов ВОЗ, то есть он не превышал значений 0,1 (табл.8). Также не было выявлено достоверных различий в длине тела между пациентами 1 и 2 группы ( $p = 0,9$ ). Z- критерий массы тела больных 1 группы, не получавших преднизолон в течение последних 6 мес. отличался от стандартов ВОЗ незначительно (среднее значение Z- критерия 0,37). Средние

значения Z- критерия стандартов ВОЗ = 0. Но дети, которые получали преднизолон в течение последних 6 мес. имели массу тела, значительно превышающую стандарты ВОЗ (Z- критерий > 1). Масса тела больных 1 и 2 групп достоверно различалась. В группе, получавших Пр она была значительно выше (табл.8).

Таблица 8.

Физическое развитие детей с ХБП гломерулярной этиологии

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

То же касается и ИМТ, который был значительно повышен и по сравнению со стандартами ВОЗ (Z оценка приближалась к 2), и по сравнению с детьми, не получавшими Пр последние 6 мес.

Рис. 5 отображает медиану, 25-75 перцентиль, мин. и макс. значения ИМТ обследованных детей.

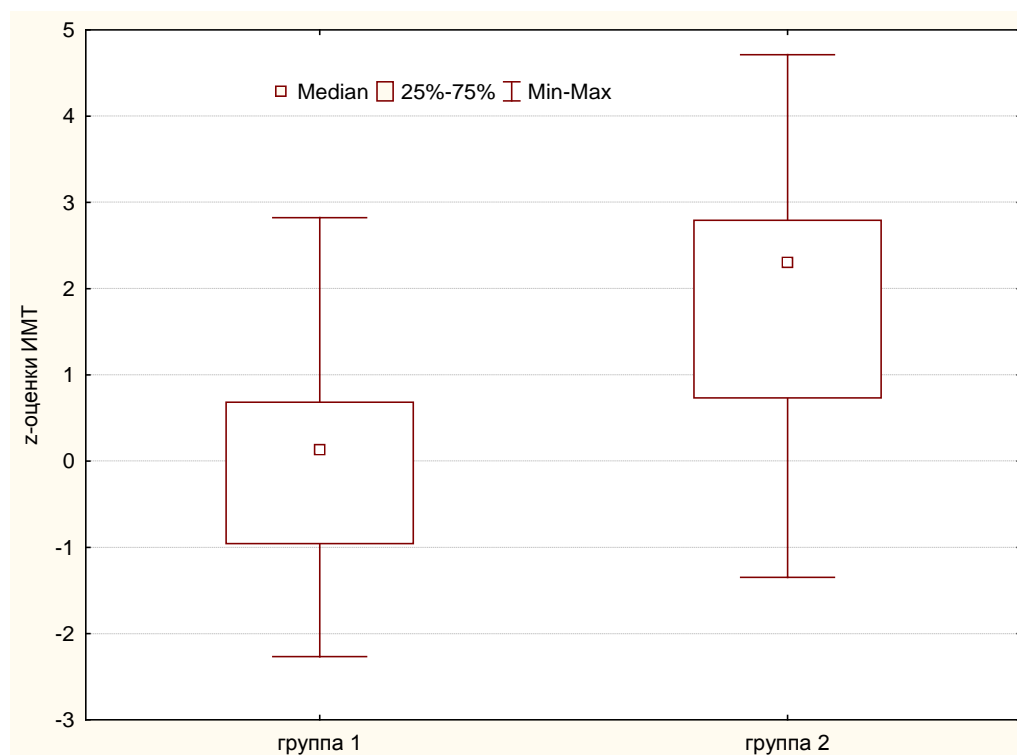


Рис.5 ИМТ обследованных детей: медиана, 25-75 перцентиль, мин. и макс. значения

Установлено, что ожирение, то есть Z- критерий ИМТ больше 2 имели 3 ребенка (10%) в группе, не получавших преднизолон в последние 6 месяцев. В группе детей, получавших преднизолон последние 6 месяцев, ожирение составило 40% - 12 детей. Нами при проведении корреляционного анализа показателей физического

развития с дозой преднизолона показано следующее: достоверная корреляционная связь выявлена между Z- критерием ИМТ и кумулятивной дозой Пр за последние 6 месяцев,  $r=0,49$ ,  $P < 0,05$ . Не установлено достоверных связей ИМТ с общей дозой Пр, которую ребенок получал не только последние 6 мес., но и раньше,  $r = 0,01$ ,  $p > 0,05$ . Также не получено достоверной связи ИМТ с продолжительностью приема Пр.:  $r = 0,02$ ,  $p > 0,05$ .

Не было выявлено корреляционных связей Z- критерия длины тела детей с ХБП гломерулярной этиологии (ИНС) с терапией преднизолоном: ни с кумулятивной дозой, ни с дозой за последние 6 месяцев до исследования, ни с продолжительностью глюкокортикоидного лечения. В процессе исследования выявлены достоверные корреляционные связи Z -критерия длины тела больных детей обеих групп с длиной тела при рождении:  $r = 0,33$ ,  $p < 0,05$  в 1 группе;  $r = 0,53$ ,  $p < 0,05$  во 2 группе. Также выявлены достоверные связи длины тела больных с массой при рождении:  $r = 0,38$ ,  $p < 0,05$  в 1 группе;  $r = 0,45$ ,  $p < 0,05$  во 2 группе.

#### **Возможная коррекция нарушения физического развития (массы тела) у детей с хронической болезнью почек 1-2 стадии гломерулярной этиологии**

Таким образом, физическое развитие детей с гломерулярной патологией (ИНС) на ранних стадиях ХБП меняется только в отношении массы тела, а именно развивается ожирение. Эти изменения зависят от преднизолонотерапии. В связи с этим мы проанализировали возможность уменьшения дозы преднизолона у пациентов с ИНС. Для этого ретроспективно мы проанализировали эффективность терапии преднизолоном у 48 детей с ИНС во время рецидива заболевания. Среди них мы выявили 12 детей с ИНС, которые получали преднизолон для купирования рецидива в уменьшенной дозе, а именно 1 мг/кг/сутки до 3 последовательно нормальных анализов мочи. Остальные 36 детей получали преднизолон для купирования рецидивов в «стандартной» дозе, то есть 60 мг/м<sup>2</sup>/сутки или 2 мг/кг/сутки. Течение заболевания прослежено от дебюта ИНС до 1-12 лет.

То есть были выделены 2 группы больных: получивших во время рецидива НС «стандартную» терапию преднизолоном и группа детей, получивших преднизолон в 2 раза меньшей дозе. В табл.9 представлены характеристики исследуемых групп детей.

Таблица 9

Характеристика исследуемых групп детей с ИНС

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

ремиссии до 1 рецидива			
------------------------	--	--	--

Как видно из табл.9 группы детей не различались по возрасту к началу заболевания, полу, дню достижения ремиссии в дебюте нефротического синдрома и длительности ремиссии до 1 рецидива. Различия касались варианта ИНС. В группе детей, получавших преднизолон в уменьшенной дозе, более часто наблюдался стероидочувствительный нечасторецидивирующий вариант болезни, то есть более благоприятный и реже часторецидивирующий, в том числе стероидозависимый вариант. Стероидрезистентный вариант НС наблюдался только у 2 больных в группе, получающих «стандартную» терапию преднизолоном для купирования рецидива. Эффективность преднизолонотерапии оценивали по сроку наступления ремиссии и ее продолжительности до следующего рецидива. В табл.10 представлены данные эффективности различных доз преднизолона при 1-м рецидиве ИНС. Из табл.10 видно, что время наступления ремиссии не различалась в 2-х группах. Продолжительность ремиссии до следующего рецидива была  $6,8 \pm 5,0$  месяцев в группе детей, получающих «стандартную» терапию и  $24,5 \pm 20,2$  месяцев у детей, получающих меньшую дозу преднизолона. Продолжительность максимальной дозы преднизолона, также как и преднизолона в альтернирующей режиме не различалась в обеих группах.

Таблица 10.

#### Эффективность различных доз преднизолона у детей с ИНС

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

\* -  $P = 0,005$  по сравнению с гр. Пр. 2мг/кг/сут.

Таким образом, при анализе эффективности различных доз преднизолонотерапии для купирования рецидивов у детей с ИНС получено, что время наступления ремиссии и ее продолжительность не различались, при применении преднизолона в уменьшенной дозе ремиссия продолжалась даже дольше. Однако, следует отметить, что все дети, получающие преднизолон в уменьшенной дозе, имели благоприятный вариант болезни: стероидочувствительный и нечасторецидивирующий.

#### ВЫВОДЫ

1. Дети с ХБП 1-2 стадии, обусловленной рецидивирующим пиелонефритом на фоне врожденных аномалий развития почек и мочевых путей, имели показатели ФР, близкие к нормальному распределению, незначительно отличающиеся от

стандартов ФР ВОЗ. Дети с 1-2 стадией ХБП негломерулярной этиологии, обследованные на современном этапе (2010-2011г.г), имели тенденцию к большей длине тела и достоверно большую массу тела, по сравнению с пациентами, обследованными в начале XXI века.

2. Установлены прямые связи показателей ФР с АД, креатинином сыворотки крови и уровнем гемоглобина у детей с ХБП 1-2 стадии негломерулярной этиологии, в большем количестве у больных, обследованных в последнее 10-летие, по сравнению с пациентами, обследованными в начале XXI века.
3. Факторами, влияющими на ФР (длину тела) пациентов с ХБП 1-2 стадии негломерулярной этиологии являлись: длина и масса тела при рождении ребенка, а также социальный статус семьи. У детей с ХБП 1-2 стадии, обусловленной гломерулярной патологией, факторами, влияющими на длину тела пациентов явились антропометрические данные при рождении, а масса тела больных была связана с глюкокортикоидной терапией, данная связь терялась через 6 месяцев после отмены преднизолона.
4. Установлено более неблагоприятное течение ХБП негломерулярной этиологии у детей с ожирением, в этой группе больных маркер повреждения почек (КИМ-1) был достоверно выше, по сравнению с пациентами без ожирения.
5. С целью уменьшения прогрессирования ХБП, обусловленной рецидивирующим пиелонефритом на фоне врожденных аномалий развития почек и мочевых путей, необходим тщательный контроль массы тела детей для профилактики ее избытка или ожирения.
6. У детей с ХБП 1-2 стадии, обусловленной идиопатическим НС, для уменьшения нарушений ФР в виде избытка массы тела и ожирения, возможно снижение дозы преднизолона с 2мг/кг/сут до 1мг/кг/сут для купирования обострений у стероидочувствительных больных.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Целесообразно определять длину и массу тела детей с хронической болезнью почек согласно критериям ВОЗ, то есть с использованием Z-критерия.
2. Для более благоприятного течения ХБП негломерулярной этиологии у детей, обусловленной рецидивирующим пиелонефритом на фоне врожденных аномалий развития почек и мочевых путей необходимо проводить профилактику и лечение ожирения.
3. При выявлении изменений физического развития детей с ХБП негломерулярной этиологии важно учитывать антропометрические данные при рождении и социальный статус семьи.
4. Рекомендовано определение мочевого КИМ-1 для выявления степени повреждения почек при ХБП негломерулярной этиологии у детей с ожирением.
5. Для уменьшения наиболее частого побочного эффекта преднизолона – ожирения, детям со стероидочувствительным нечасторецидивирующим НС при лечении рецидива возможно уменьшение суточной дозы с 2мг/кг/сут до 1мг/кг/сут, то есть в 2 раза.

### **СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Prevalence and structure of Chronic Kidney disease (CKD) III-V stages in children of Voronezh region (Abstracts of XVI Congress of IPNA, 18-22.09.2013, China) /

- T.L.Nastausheva, L.I.Stahurlova, T.G.Zvyagina, E.V.Stenshinskaya, E.M.Chichuga, N.S.Nastausheva // *Pediatr.Nephrol.* – 2013.–Vol.28, № 8.–P.1654.
2. Choice The Imperical Antibiotic Therapy In Children With Urinary Tract Infection (Abstracts of 47 Congress of ESPN, 18-20.09.2014, Portugal) /N.S. Nastausheva, E.Aldokhina, A.P.Savchenko, T.G.Zvyagina, O.A.Zdanova, E.N. Kulakova // *Pediatr. Nephrol.* – 2014. – Vol.29, № 9. – P.1789.
  3. **Хроническая почечная недостаточность (хроническая болезнь почек 3-5 стадии) у детей Воронежского региона / Е.М. Чичуга, Т.Л. Настаушева, О.А.Жданова, Т.Г.Звягина, Л.И.Стахурлова, Н.С.Настаушева // Нефрология и диализ. – 2014. – Т.16, № 2. – С.272-279.**
  4. **Физическое развитие детей с хронической болезнью почек (ХБП) / Н.С. Настаушева, Л.И.Стахурлова, Т.Л.Настаушева, О.А.Жданова, Е.А.Чичуга, Т.Г.Звягина, А.П.Савченко// Нефрология. – 2015. – Т. 19, № 3.–С.32-38.**
  5. Сравнительный анализ физического развития детей с хронической болезнью почек (ХБП) на ранних стадиях (Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии : материалы XIV Рос. конгресса, 25-27 окт. 2015 г., Москва) / Т.Л.Настаушева, Л.И.Стахурлова, О.В.Гурович, Т.Г.Звягина, О.А.Жданова, Н.С. Настаушева, Л.В.Бутова Де Систо, Е.Е.Горчева // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2015. – Т.60, № 4.– С.211.
  6. Динамика физического развития детей с хронической болезнью почек с 10 летним интервалом / Т.Л.Настаушева, Л.И.Стахурлова, О.А.Жданова, Н.С. Настаушева, Е.Е.Горчева, Л.В.Бутова Де Систо //Сборник тезисовVIII Научного общества нефрологов России, 11-13 нояб.2015 г. – Москва, 2015.– С.72-73.
  7. Настаушева Н.С. Особенности течения рецидивирующей инфекции мочевой системы и пиелонефрита у детей в текущем и предыдущем десятилетиях (Памяти Альберта Васгеновича Папаяна посвящается : материалы конф. педиатров-нефрологов, урологов) / Н.С. Настаушева, О.А. Жданова, Т.Л. Настаушева, В.П. Ситникова // *Педиатр.* – 2016. – Т.7, Вып.2, Прилож.– С.203-204.
  8. **Физическое развитие детей при хронической болезни почек, обусловленной рецидивирующим пиелонефритом / О.А. Жданова, Т.Л.Настаушева, О.В. Минакова, Т.Г.Звягина, Л.И. Стахурлова, Н.С.Настаушева, Е.В. Стеньшинская // Вопросы практической педиатрии. – 2016. – Т.11, № 3. – С.14-21.**
  9. Характеристика физического развития детей с 1-й и 2-й стадиями ХБП негломерулярной этиологии (Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии : материалы XV Рос. конгресса, 25-27 окт. 2016 г., Москва // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2016. – Т.61, № 4. – С. 214.
  10. **Сравнительный анализ параметров физического развития детей с хронической болезнью почек 1-3 стадий / Т.Л. Настаушева, О.А. Жданова, Л.И. Стахурлова, Н.С. Настаушева // Казанский медицинский журнал. Теоретическая и клиническая медицина. – 2017. – Т. ХСVIII, № 1.– С.5-9.**
  11. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2015621811. Хроническая болезнь почек у детей Воронежской области / О.А. Жданова, Н.С. Настаушева. Дата гос.регистрации в Реестре баз данных 30.10.15.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АПФ – ангиотензин превращающий фермент

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ИМС – инфекция мочевой системы

ИНС – идиопатический нефротический синдром

КИМ -1 – молекула повреждения почки -1

ПМР – пузырно – мочеточниковый рефлюкс

ПН – пиелонефрит

Пр - преднизолон

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ФР – физическое развитие

ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз

ХБП – хроническая болезнь почек

ХПН – хроническая почечная недостаточность