

Оригинальная статья

DOI: 10.15690/pf.v14i3.1740

Т.Л. Настаушева¹, О.А. Жданова¹, Г.А. Батищева¹, Т.Г. Звягина^{1, 2}¹ Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация² Воронежская областная детская клиническая больница № 1, Воронеж, Российская Федерация

Безопасность длительной глюкокортикостероидной терапии у детей с нефротическим синдромом

Контактная информация:

Настаушева Татьяна Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Адрес: 394030, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, тел.: +7 (473) 237-27-46, e-mail: nastat53@mail.ru

Статья поступила: 05.06.2017 г., принята к печати: 30.06.2017 г.

Длительная глюкокортикостероидная терапия у детей с нефротическим синдромом является причиной развития многочисленных побочных реакций, негативно влияющих на здоровье ребенка. **Цель исследования** — изучить нежелательные побочные реакции глюкокортикостероидной терапии у детей со стероидчувствительным нефротическим синдромом и разработать рекомендации по их раннему выявлению. **Методы.** В ретроспективном исследовании изучали результаты лечения детей в возрасте 3–18 лет со стероидчувствительным нефротическим синдромом, госпитализированных в стационар в 2011–2014 гг. Учитывали осложнения терапии, выявленные при клинико-лабораторном и инструментальном обследовании. Для расчета интегрального индекса метаболических реакций использовали данные 118 здоровых детей, обследованных в 2012–2014 гг. **Результаты.** Проанализированы данные 18 детей, получавших глюкокортикостероиды в течение 6 мес до госпитализации, и 13 детей, завершивших лечение глюкокортикостероидами за 6 мес и более до госпитализации. У больных первой группы в числе побочных реакций чаще всего определяли избыточную массу тела или ожирение (78%), реактивный панкреатит (72%), лейкомоидные реакции (67%), поражение печени (50%), кушингоидный синдром (44%) и хронический гастродуоденит (33%). Относительно редко встречались гипергликемия (11%), артериальная гипертензия (6%), инфекционное заболевание (6%). У больных второй группы только у 2 (15%) сохранялись проявления хронического гастродуоденита. На основании значений индекса массы тела, уровня глюкозы и амилазы сыворотки крови рассчитывали индекс метаболических реакций — интегральный показатель риска возникновения побочных эффектов глюкокортикостероидной терапии. **Заключение.** Большинство побочных реакций глюкокортикостероидной терапии являются краткосрочными и сохраняются по прошествии 6 мес у небольшого числа больных.

Ключевые слова: дети, нефротический синдром, глюкокортикостероиды, побочные реакции.**(Для цитирования:** Настаушева Т.Л., Жданова О.А., Батищева Г.А., Звягина Т.Г. Безопасность длительной глюкокортикостероидной терапии у детей с нефротическим синдромом. *Педиатрическая фармакология.* 2017; 14 (3): 165–172. doi: 10.15690/pf.v14i3.1740)

165

T.L. Nastausheva¹, O.A. Zhdanova¹, G.A. Batishcheva¹, T.G. Zvyagina^{1,2}¹ Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation² Voronezh Regional Children Hospital № 1, Voronezh, Russian Federation

Adverse Effects of Long-Term Corticosteroid Therapy of Nephrotic Syndrome in Children

Background: Long-term corticosteroid therapy in children leads to plenty of adverse effects with negative influence on health. Objective: analysis of adverse effects of corticosteroids in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome and development of recommendations of their early detection. **Methods:** A retrospective study is conducted on children with this syndrome aged 3–18 who applied to Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1 in 2011–2014. Complications of corticosteroid therapy revealed during clinical examination of children were taken into account. Data on 118 healthy children examined in 2012–2014 were used to calculate integral index. **Results:** The study analyses treatment results of 18 children who received glucocorticosteroids during 6 months before hospitalization and 13 children who were withdrawn from glucocorticosteroids for 6 months or more before hospitalization. Among adverse reactions in group 1 there prevailed overweight/obesity (78%), reactive pancreatitis (72%), leukemoid reactions (67%), liver damage (61%), Cushingoid syndrome (44%), chronic gastroduodenitis (33%). Hyperglycemia (11%), hypertension (6%) and infection (6%) were less common. In group 2 only 2 (15%) patients had chronic gastroduodenitis, other complications were not documented. Indices that change in children with nephrotic syndrome during corticosteroid treatment (body mass index, blood serum glucose and amylase) were measured by a single scale using modifications coefficients. Average value of the coefficients is suggested to be a new diagnostic criterion (metabolic reaction index) which allows to reveal corticosteroid adverse effects before any clinical manifestations. **Conclusion:** Most adverse reactions of glucocorticosteroids are short-term and continue after 6 months in a small number of patients.

Key words: nephrotic syndrome, children, glucocorticoids, drug-related side effects and adverse reactions.**(For citation:** Nastausheva TL, Zhdanova OA, Batishcheva GA, Zvyagina TG. Adverse Effects of Long-Term Corticosteroid Therapy of Nephrotic Syndrome in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2017; 14 (3): 165–172. doi: 10.15690/pf.v14i3.1740)

ОБОСНОВАНИЕ

Нефротический синдром является одной из актуальных проблем педиатрической нефрологии. Несмотря на значительные успехи в лечении нефротического синдрома у детей, нерешенными остаются вопросы безопасности длительной глюкокортикостероидной (ГКС) терапии, раннего выявления и предупреждения развития ее осложнений.

Нефротический синдром развивается у 1–3/100 000 детей в возрасте до 16 лет и характеризуется протеинурией >3 г/сут (>50 мг/кг в сутки, или >40 мг/м² в час), снижением уровня альбумина в крови <25 г/л, гиперлипидемией и развитием отеков [1, 2]. ГКС являются основными препаратами в лечении стероидчувствительного нефротического синдрома у детей. Согласно международным и российским рекомендациям, преднизолон должен назначаться ежедневно внутрь в начальной дозе 60 мг/м² в сутки, или 2 мг/кг в сутки (не более 60 мг/сут), непрерывно в течение 4–6 нед в период дебюта заболевания и до достижения мочевой ремиссии в период рецидива с последующим переходом на прием препарата через день в дозе 40 мг/м², или 1,5 мг/кг (максимум 40 мг через день), в течение 4–6 нед с постепенным снижением дозы и отменой препарата (стандартная стероидная терапия). Общая длительность терапии ГКС составляет 4–5 мес [1, 2].

Большинство детей (80–90%) отвечают ремиссией на терапию ГКС [3]. Но нефротический синдром часто рецидивирует: у 80–90% пациентов после 2-месячного применения ГКС отмечается хотя бы один рецидив заболевания [2], при этом в 60% случаев заболевание прогрессирует с формированием рецидивирующего или стероидзависимого нефротического синдрома [3]. Вместе с тем большинство детей с рецидивирующим течением продолжают и впоследствии отвечать полной ремиссией на ГКС, и отдаленный прогноз у этой группы пациентов также благоприятен [2, 3].

Дети с часто рецидивирующим и стероидзависимым нефротическим синдромом нуждаются в длительной терапии ГКС, которая провоцирует развитие серьезных побочных эффектов, включающих задержку роста, расстройства поведения, ожирение, синдром Кушинга, гипертензию, нарушение зрения, нарушение толерантности к глюкозе, снижение минеральной плотности кости и др. [1, 2]. Побочные эффекты терапии ГКС зависят как от дозы и длительности лечения, так и от индивидуальной чувствительности пациента. Большинство исследований в педиатрической нефрологии посвящены проблеме продолжительности первоначальной терапии для уменьшения частоты рецидивирования заболевания и длительности приема гормональной терапии [4, 5]. Влияние различных схем терапии ГКС на риск развития рецидивов нефротического синдрома у детей и частоту выявления побочных эффектов рассматривается в обзоре D. Hahn и соавт. [4]. Авторы не выявили существенных различий в риске побочных эффектов между длительным лечением и 2-месячными курсами приема преднизолона [4].

Предложены рекомендации по наблюдению за детьми с нефротическим синдромом, получающими ГКС [6]. Документ включает перечень необходимых клинико-лабораторных и инструментальных параметров с указанием периодичности их контроля. В представленных рекомендациях есть мероприятия, направленные не только на оценку безопасности, но и на определение эффективности терапии. Однако, при этом нет указаний на показатели, которые могут служить ранними маркерами неблагоприятного побочного действия ГКС.

Целью настоящего исследования было изучить нежелательные побочные реакции терапии ГКС у детей

со стероидчувствительным нефротическим синдромом и разработать рекомендации по их раннему выявлению.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное исследование по схеме случай-контроль.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- идиопатический стероидчувствительный нефротический синдром;
- возраст от 3 до 18 лет;
- стандартная стероидная терапия в дебюте и при рецидивах заболевания;
- наличие в истории болезни подписанного родителями или законными представителями пациента информированного согласия на обработку данных, в том числе для научных исследований.

Критерии невключения:

- врожденный нефротический синдром, вторичный нефротический синдром (нефрит при болезни Шенлейна–Геноха и др.), нефротический синдром, протекающий на фоне тяжелой соматической, неврологической или генетической патологии (детский церебральный паралич, синдром Корнелии де Ланге и др.);
- нефротический синдром при гломерулонефрите;
- стероидрезистентный нефротический синдром;
- проведение другой терапии нефротического синдрома, кроме стандартной стероидной (пульс-терапия метилпреднизолоном, прием цитостатиков).

Источники данных

Изучали истории болезни детей, госпитализированных в нефрологическое отделение Воронежской областной детской клинической больницы № 1 в период с 2011 по 2014 гг. Для расчета значений индекса метаболических реакций были использованы данные профилактических осмотров 118 здоровых детей, проведенных в 2012–2014 г. в Центре здоровья Воронежской областной детской клинической больницы № 1 и детской поликлинике № 3 г. Воронежа.

Диагностические критерии

Диагноз нефротического синдрома устанавливали на основании наличия протеинурии >40 мг/м² в час, гипоальбуминемии <25 г/мл или отеков и гиперлипидемии [1, 2]. Стероидчувствительный нефротический синдром определяли при достижении пациентами полной ремиссии на фоне терапии преднизолоном в дозе 2 мг/кг в сутки, или 60 мг/м² в сутки, в течение 4 нед [1, 2]. Варианты течения стероидчувствительного нефротического синдрома определяли в соответствии с принятой классификацией нефротического синдрома (табл. 1).

Стандартная стероидная терапия

Лечение детей проводилось в соответствии с протоколом Международной группы по заболеваниям почек у детей (International Study of Kidney Diseases in Children, ISKDC) и Федеральными клиническими рекомендациями по оказанию медицинской помощи детям с нефротическим синдромом, разработанными Союзом педиатров России. В дебюте заболевания преднизолон

Таблица 1. Варианты течения стероидчувствительного нефротического синдрома [1, 3]**Table 1.** Variants of the course of steroid-sensitive nephrotic syndrome

Классификация	Определение
Стероидчувствительный нечасто рецидивирующий	После достижения ремиссии по окончании первого курса стероидной терапии рецидивы отмечаются реже чем 2 раза в 6 мес
Стероидчувствительный часто рецидивирующий	После достижения ремиссии рецидивы наблюдаются не реже 2 раз в 6 мес
Стероидчувствительный стероидзависимый	Рецидив развивается при снижении дозы преднизолона или не позднее чем через 2 нед после отмены препарата

назначался в дозе 60 мг/м² в сутки ежедневно в 3 приема в течение 6 нед, затем по 40 мг/м²/48 ч в один прием в альтернирующем режиме в течение 4–6 нед с последующим снижением дозы на 5–10 мг/нед до полной отмены [1, 2]. Рецидив заболевания лечили преднизолоном в дозе 60 мг/м² в сутки ежедневно в 3 приема до 3 нормальных анализов мочи, затем продолжали терапию преднизолоном в альтернирующем режиме в дозе 40 мг/м² за 48 ч в один прием в течение 4–6 нед с последующим снижением дозы на 5–10 мг/нед до полной отмены [1, 2]. При выявлении осложнений терапии ГКС лечение проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению пациентов [2].

Исходы исследования

Основной исход исследования: побочные реакции, возникшие при проведении терапии ГКС у детей с нефротическим синдромом.

Методы регистрации исходов

Оценку побочных реакций фармакотерапии ГКС у пациентов проводили в период всех госпитализаций. Учитывали жалобы, наличие внешних признаков кушингоидного синдрома, результаты измерения артериального давления; показатели общеклинического и биохимического анализов крови, анализов мочи; результаты ультразвукового исследования почек, органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопии; данные осмотра офтальмологом. 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 наблюдаемые 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-й перцентили возрастных нормативов; патологические сдвиги лабораторных и инструментальных показателей не отмечались. У пациентов, сведения о которых были включены в исследование, не выявлено других заболеваний, и они не принимали других медикаментов, которые могли стать причиной наблюдаемых состояний.

Для каждого ребенка учитывали возраст, пол, наличие обострения или рецидива заболевания, вариант течения нефротического синдрома, время, необходимое для достижения ремиссии, показатели физического развития (длина тела, масса тела), результаты клинико-лабораторного обследования. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{Масса тела (кг)} / \text{Длина тела (м}^2\text{)}.$$

Для сравнительной оценки показателей длины, массы тела и ИМТ у детей разного пола и возраста вычисляли Z-score по методике, предложенной Всемирной

организацией здравоохранения, с использованием программы WHO ANTHRO Plus [7]. Кушингоидный синдром диагностировали в случаях отложения подкожно-жировой клетчатки по кушингоидному типу (в области лица, шеи, живота), истончения конечностей, изменения кожи, появления стрий.

Большинство детей имели несколько госпитализаций по поводу нефротического синдрома: для оценки прогноза/исходов заболевания использовали данные последней госпитализации пациента.

Метод расчета интегрального индекса

Для раннего выявления неблагоприятных побочных реакций терапии ГКС мы отобрали показатели, характеризующие различные метаболические процессы в организме и изменяющиеся у пациентов с нефротическим синдромом на фоне лечения [8]. Каждый показатель для удобства сравнения приводили к единой шкале измерения с помощью формулы (1):

$$M_i = 30 \times \frac{A_i - A_{\min}}{A_{\max} - A_{\min}} \quad (1),$$

где M_i — коэффициент модификации исследуемого показателя, A_i — значение показателя у пациента, A_{\max} и A_{\min} — пределы изменений (минимальные и максимальные значения) исследуемого показателя у пациентов.

Среднее значение коэффициентов модификации выбранных показателей составляет интегральный индекс (2):

$$\text{Индекс} = \frac{M_{i1} + M_{i2} + M_{i3}}{3} \quad (2).$$

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко (протокол № 6 от 19.10.2013).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных показателей выполнено с указанием средних арифметических значений и стандартного отклонения. Для сравнения количественных показателей в независимых выборках использовали t-критерий Стьюдента. Для анализа различий качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Описание выборки пациентов с нефротическим синдромом

Всего в исследование включены данные наблюдения 31 пациента (48% девочек) со стероидчувствительным нефротическим синдромом, средний возраст

8,2±4,0 года. Для оценки побочных эффектов фармако-терапии пациентов разделили две группы в зависимости от времени приема ГКС (табл. 2). В 1-ю группу включили данные детей (n=18), которые в течение последних 6 мес перед госпитализацией получали глюкокортикостероидную терапию (дети с часто рецидивирующим и стероидзависимым нефротическим синдромом). Во 2-ю группу вошли 13 пациентов, не получавших ГКС в течение предыдущих 6 мес и более (дети с редко рецидивирующим НС).

Среди пациентов с часто рецидивирующим и стероидзависимым нефротическим синдромом было 3 (43%) ребенка с хронической болезнью почек 1-й стадии. Получены отличия среднего возраста детей 1-й и 2-й групп — дети 2-й группы были старше (это связано с тем, что сюда вошли пациенты, имеющие длительную ремиссию нефротического синдрома — до 13 лет).

Большинство детей (21/31; 68%) поступали в стационар неоднократно, всего в период исследования было 87 госпитализаций (в среднем 4,1 госпитализация на 1 ребенка). Дети 1-й группы в исследуемый период времени (2011–2014 гг.) находились в стационаре 71 раз, пациенты с часто рецидивирующим нефротическим синдромом — 43 раза (в среднем 3,9 на 1 ребенка), со стероидзависимым — 28 раз (4,0 на 1 ребенка). Дети 2-й группы госпитализировались по поводу нефротического синдрома 16 раз (1,2 на 1 ребенка; $p=0,018$ при сравнении с показателем 1-й группы).

В 37 (из 87, 43%) случаях пациенты поступали в стационар в период обострения, в 50 (из 87, 57%) случаях — в период ремиссии. Все дети 1-й группы госпитализировались с обострением нефротического синдрома. Среди них пациенты с редко рецидивирующим нефротическим

синдромом поступали в период обострения 21 раз (49% среди всех госпитализаций у детей этой группы), из них 7 (16%) госпитализаций были в дебюте заболевания. Пациенты с часто рецидивирующим и стероидзависимым нефротическим синдромом госпитализированы в период обострения 14 раз (50%), из них 2 (7%) госпитализации — в дебюте заболевания. Поступление в период ремиссии у пациентов 1-й группы сопровождалось продолжением курса терапии ГКС. Среди пациентов 2-й группы 2/13 (15%) ребенка имели за 3 года наблюдения по 1 рецидиву нефротического синдрома после ремиссии продолжительностью 24 и 37 мес и поступали в период обострения. Остальные госпитализации были в период ремиссии заболевания. Длительность ремиссии у детей 1-й группы составила 3,1±2,4 мес (от 1 до 10 мес), у детей 2-й группы — 60,8±51,5 мес (от 11 мес до 13 лет) ($p<0,001$).

Доза ГКС (преднизолона), полученная пациентами сравниваемых групп к моменту госпитализации, представлена в табл. 3. Установлено, что дети с нечасто рецидивирующим нефротическим синдромом 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.

Описание выборки здоровых детей

Для установления границ изменений метаболических показателей у здоровых детей использованы данные профилактических медицинских осмотров 118 детей 1-й и 2-й групп здоровья (48% девочек), средний возраст 9,0±3,6 года.

Таблица 2. Характеристика групп детей со стероидчувствительным нефротическим синдромом

Table 2. Characteristics of groups of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome

Показатель	Группа 1 n=18	Группа 2 n=13
Нечасто рецидивирующий нефротический синдром, абс.	11	13
Часто рецидивирующий нефротический синдром, абс.	4	-
Стероидзависимый нефротический синдром, абс.	3	-
Возраст, лет	6,7±2,6	10,2±4,7*

Примечание. Группа 1 — получали глюкокортикостероиды в течение 6 мес до госпитализации. Группа 2 — не получали глюкокортикостероиды в течение ≥6 мес до госпитализации. * — $p=0,014$ по сравнению с показателем возраста детей 1-й группы.

Note. Group 1 — received glucocorticosteroids for 6 months before admission. Group 2 — did not receive glucocorticosteroids for ≥ 6 months before admission. * — $p = 0.014$ in comparison with the age index of children of the 1st group.

Таблица 3. Глюкокортикостероидная терапия у пациентов с разными вариантами стероидчувствительного нефротического синдрома

Table 3. Glucocorticosteroid therapy in patients with different variants of steroid-sensitive nephrotic syndrome

Группы детей	Длительность приема ГКС, сут	Кумулятивная доза		
		мг	мг/кг	мг/кг в сут
1-я группа: получали ГКС последние 6 мес				
Стероидчувствительный нефротический синдром	496±33	7832±5425	272±116*	0,69±0,3
• нечасто рецидивирующий	348±235	6000±3250	213±63**	0,73±0,3
• часто рецидивирующий и стероидзависимый	686±403	10710±7068	363±126**	0,62±0,3
2-я группа: не получали ГКС ≥6 мес				
Стероидчувствительный нефротический синдром	297±117	4781±2465	145±66*	0,57±0,3
• нечасто рецидивирующий	297±117	4781±2465	145±66*	0,57±0,3
• часто рецидивирующий и стероидзависимый	-	-	-	-

Примечание. * — $p=0,001$ и 0,004 — результаты сравнения 1-й и 2-й групп и пациентов с разными вариантами течения стероидчувствительного нефротического синдрома внутри 1-й группы соответственно. ГКС — глюкокортикостероиды.

Note. * — $p=0.001$ and 0.004 — Results of comparison of the 1st and 2nd groups and patients with different variants of the course of steroid-sensitive nephrotic syndrome in the 1st group, respectively. GCS — glucocorticosteroids.

Таблица 4. Частота встречаемости неблагоприятных побочных реакций терапии глюкокортикостероидами у детей сравниваемых групп

Table 4. Incidence of adverse drug reactions of glucocorticosteroid therapy in children of the compared groups

Показатель	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 детей 1-й и 2-й групп использовали данные одной госпитализации — на фоне приема максимальной дозы глюкокортикостероидов (1-я группа) и в период наиболее длительной ремиссии заболевания (2-я группа). Избыток массы тела диагностировали в случаях, когда величина стандартного отклонения индекса массы тела от нормативных значений составляла от +1 до +2, ожирение — более +2 [9].

Note. * — For a comparative analysis of physical development indices of children of the 1st and 2nd groups, the data of one hospitalization was used — against the maximum dose of glucocorticosteroids (Group 1) and during the longest remission of the disease (Group 2). Excess body weight was diagnosed in cases when the standard deviation of the body mass index from the normative values was from +1 to +2, obesity — more than +2 [9].

Основные результаты исследования

Неблагоприятные побочные реакции терапии ГКС отмечались у 17/18 (94%) детей 1-й группы и у 2/13 (15%) — 2-й ($p=0,042$). У всех пациентов 1-й группы наблюдалось несколько побочных реакций, двое детей 2-й группы имели только по одному заболеванию, связанному с приемом ГКС (табл. 4).

У детей 1-й группы наиболее часто отмечались избыток массы тела и ожирение — самостоятельное

осложнение терапии ГКС или проявление кушингоидного синдрома. Часто отмечались изменения состояния желудочно-кишечного тракта — проявления реактивно-панкреатита при ультразвуковом исследовании, у 2 детей — клинические симптомы обострения панкреатита (болевого синдрома, повышение активности амилазы в сыворотке крови), у 1 пациента выявлены эрозии желудка. В половине случаев дети имели поражения печени (диффузные изменения в печени при проведении ультразвукового исследования, повышение активности трансаминаз в сыворотке крови).

Среди детей 1-й группы с разными вариантами стероидчувствительного нефротического синдрома нежелательные побочные реакции ГКС-терапии встречались с разной частотой (табл. 5). Среди детей с редко 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 часто рецидивирующим и стероидзависимым нефротическим синдромом чаще развивались артериальная гипертензия и кушингоидный синдром. Статистически достоверных различий между группами не получено.

Нами отобраны показатели, характеризующие метаболические процессы в организме и изменяющиеся у детей с нефротическим синдромом на фоне терапии ГКС: ИМТ, глюкоза и амилаза сыворотки крови. Индекс массы тела был одним из наиболее часто меняющихся показателей. Значения глюкозы и амилазы сыворотки крови выходили за пределы нормы только у отдельных пациентов (см. табл. 5), но у 7 детей на фоне продолжающейся терапии ГКС отмечался рост данных показателей. Используемая формула (1) позволяет оценить начальные изменения различных показателей, возникающие до появления патологических сдвигов.

Предложен новый диагностический критерий — индекс метаболических реакций (ИМР), основанный на расчете ИМТ, определении в сыворотке крови концентрации глюкозы (Гл) и амилазы (Ам) с последующим расчетом коэффициента модификации для каждого из определяемых показателей по формуле (1) и интегрального индекса по формуле (2).

Пределы изменений исследуемого показателя, полученные при обследовании здоровых детей и всех пациентов с нефротическим синдромом, представлены в табл. 6.

Таблица 5. Частота встречаемости неблагоприятных побочных реакций терапии глюкокортикостероидами у пациентов 1-й группы с разными вариантами нефротического синдрома

Table 5. Incidence of adverse drug reactions of glucocorticosteroid therapy in patients of the 1st group with different variants of nephrotic syndrome

Неблагоприятные побочные реакции	Стероидчувствительный часто рецидивирующий нефротический синдром, абс. (%)	Стероидчувствительный часто рецидивирующий и стероидзависимый нефротический синдром, абс. (%)	<i>p</i>
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
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

Таблица 6. Пределы изменений исследуемых показателей у здоровых детей и пациентов с нефротическим синдромом сравниваемых групп

Table 6. Variation limits of the studied indices in healthy children and patients with nephrotic syndrome of the compared groups

Показатель	Здоровые дети		Пациенты с нефротическим синдромом				Значения изучаемых показателей	
			нет НПР ГКС		есть НПР ГКС			
	Min*	Max*	Min*	Max*	Min*	Max*	A _{min} **	A _{max} **
Z-score 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

Примечание. * — минимальные и максимальные значения изучаемых показателей, полученные при обследовании здоровых детей и пациентов с нефротическим синдромом; ** — пределы изменений исследуемых показателей. НПР ГКС — нежелательные побочные реакции от приема глюкокортикостероидов.

Note. * — Minimum and maximum values of the studied indices obtained in the examination of healthy children and patients with nephrotic syndrome; ** — Variation limits of the studied indices. ADR GCS — adverse drug reactions after taking glucocorticosteroids.

С помощью формулы (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: $M_{ИМТ}$ — индекса массы тела (3), $M_{ГЛ}$ — глюкозы (4), $M_{АМ}$ — амилазы (5):

$$M_{ИМТ} = 30 \times \frac{A_{ИМТ} - A_{min}}{A_{max} - A_{min}} = 30 \times$$

$$\times \frac{A_{ИМТ} - (-3,4)}{5,6 - (-3,4)} = (A_{ИМТ} + 3,4) \times 3,3$$

$$M_{ГЛ} = 30 \times \frac{A_{ГЛ} - A_{min}}{A_{max} - A_{min}} = 30 \times$$

$$\times \frac{A_{ГЛ} - 3,2}{6,6 - 3,2} = (A_{ГЛ} - 3,2) \times 8,8$$

$$M_{АМ} = 30 \times \frac{A_{АМ} - A_{min}}{A_{max} - A_{min}} = 30 \times$$

$$\times \frac{A_{АМ} - 32}{146 - 32} = (A_{АМ} - 32) \times 0,3$$

с последующим расчетом ИМР по формуле (6):

$$ИМР = \frac{M_{ИМТ} + M_{ГЛ} + M_{АМ}}{3} \quad (6).$$

Результаты проведенных исследований по расчету коэффициентов модификации и интегрального индекса у здоровых детей и пациентов с нефротическим синдромом представлены в табл. 7.

Таблица 7. Значения коэффициентов модификации и индекса метаболических реакций у здоровых детей и пациентов с нефротическим синдромом*

Table 7. Values of modification coefficients and of the index of metabolic reactions in healthy children and patients with nephrotic syndrome *

Показатель	Здоровые дети	Пациенты с нефротическим синдромом	
		нет НПР ГКС	есть НПР ГКС
$M_{ИМТ}$	4,6–17,8	0–19,1	19,5–29,7
$M_{ГЛ}$	2,6–16,7	0–19,4	20,2–29,9
$M_{АМ}$	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. НПР ГКС — нежелательные побочные реакции от приема глюкокортикостероидов.

Note. * — Minimum and maximum values for each index are presented. ADR GCS — adverse drug reactions after taking glucocorticosteroids.

Установлено, что изучаемые показатели изменялись у пациентов с нефротическим синдромом на фоне приема ГКС. Повышение интегрального индекса метаболических реакций у большинства детей происходило раньше появления жалоб и клинических проявлений, что позволяло использовать данный способ для раннего обнаружения побочного действия ГКС при нефротическом синдроме.

На основании проведенных исследований установлено, что у здоровых детей и пациентов, не имеющих проявлений неблагоприятных побочных реакций ГКС, ИМР составлял <14,5 ед. В случае нахождения индекса за указанными границами необходима фармакологическая коррекция неблагоприятного побочного действия ГКС. При регулярном расчете индекса у пациентов с нефротическим синдромом динамика значений интегрального показателя позволяла контролировать безопасность фармакотерапии при изменении дозы ГКС либо на фоне корригирующей терапии [8].

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Терапия нефротического синдрома ГКС приводит к развитию большого числа побочных эффектов. У 94% детей, получающих ГКС в течение 6 мес перед госпитализацией, отмечались неблагоприятные побочные реакции, среди которых чаще всего встречались ожирение и избыток массы тела, реактивный панкреатит, лейкомоидные реакции, поражение печени, кушингоидный синдром. По окончании приема ГКС (6 мес и более после отмены преднизолона) у 15% детей оставались проявления хронического гастродуоденита. Для раннего выявления неблагоприятного влияния ГКС на метаболические процессы в организме предложено рассчитывать новый интегральный показатель — индекс метаболических реакций, позволяющий выявлять ранние признаки осложнений терапии ГКС для своевременной фармакологической коррекции.

Обсуждение основного результата исследования

Прием ГКС в дозах, значительно превышающих физиологические, используется в терапии различных заболеваний, в том числе нефротического синдрома, с иммуносупрессивной, противовоспалительной, противоязвенной целью. Вмешиваясь в функционирование различных систем организма, ГКС вызывают не только положительное фармакотерапевтическое действие, но и большое число неблагоприятных побочных реакций [10–12].

Опубликован обзор, посвященный побочным реакциям терапии ГКС у детей с лейкемией, гемангиомой, бронхиальной астмой и другими заболеваниями, получающих ГКС (в 74% случаев преднизолон) в течение 15 дней и более [13]. Наиболее частыми неблагоприятными побочными реакциями были увеличение веса (22,4%), кушингоидный синдром (20,6%) и задержка роста (18,9%). К серьезным осложнениям, приводящим к летальному исходу, было отнесено повышение восприимчивости к инфекционным заболеваниям [13]. Наиболее частые осложнения терапии ГКС, наблюдаемые у детей с часто рецидивирующим нефротическим синдромом, — ожирение, отставание роста, остеопороз, катаракта, артериальная гипертензия [14].

Обзор отдаленных результатов лечения нефротического синдрома у детей показал, что часто рецидивирующий вариант течения заболевания, продолжающий рецидивировать и во взрослом возрасте, приводит к развитию артериальной гипертензии у 46% пациентов, остеопороза — у 1/3, катаракты — у 20%, нарушению сперматогенеза — у 75% [15]. В других исследованиях отмечено наличие ожирения и низкого роста у взрослых пациентов с часто рецидивирующим и стероидзависимым нефротическим синдромом, дебютировавшим в детском возрасте [16].

В проведенном исследовании изучена частота возникновения неблагоприятных побочных реакций у детей на фоне продолжающейся терапии ГКС и после ее окончания. Длительный прием ГКС в высоких дозах приводил к развитию ожирения, кушингоидного синдрома. Частота развития данных побочных реакций была выше, чем в других исследованиях, что, возможно, связано с анализом возникающих побочных эффектов в период приема максимальной дозы преднизолона. Дети 2-й группы, наблюдавшиеся в период длительной ремиссии нефротического синдрома, не имели избытка массы тела, ожирения или задержки роста. Изучение неблагоприятных побочных реакций в зависимости от наличия или отсутствия непосредственного приема ГКС позволило оценить прогностическое значение выявленных побочных эффектов терапии, их влияние на состояние здоровья ребенка.

У пациентов 1-й группы часто регистрировались нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта — развитие реактивного панкреатита, хронического гастродуоденита, изменения со стороны печени. Частота встречаемости указанных изменений была выше по сравнению с данными других авторов [4, 17]. Учитывались жалобы ребенка и все изменения, обнаруженные при клинико-лабораторном и инструментальном обследовании. Изменения со стороны поджелудочной железы и печени были преходящими, купировались после окончания терапии ГКС. Проявления хронического гастродуоденита у двух пациентов сохранялись и после окончания терапии ГКС, что стало одной из причин разработки критерия ранней диагностики неблагоприятных побочных реакций ГКС для проведения целенаправленной фармакологической коррекции указанных состояний.

Лейкемоидные реакции, выявляемые у детей 1-й группы на фоне приема ГКС, возникали в период приема максимальной дозы гормона и проходили после ее снижения, что не требовало дополнительной коррекции.

Несмотря на стандартную дозу ГКС, у одного ребенка 1-й группы, по данным медицинской документации, не было зафиксировано осложнений приема препарата. Прибавка массы тела отмечалась и в данном случае, однако она не вышла за границы нормальных величин для данного возраста и пола.

В исследовании В. Foster и соавт. отмечено влияние непосредственного (в течение 6 мес) и отдаленного (более 6 мес) приема ГКС на формирование ожирения у детей со стероидчувствительным нефротическим синдромом [18]. В нашем исследовании отсутствие приема ГКС в течение 6 мес и более приводило к нормализации веса ребенка. При длительном наблюдении (до 13 лет) пациенты с нечасто рецидивирующим течением нефротического синдрома не имели избытка массы тела и задержки роста.

Всем детям 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 [10, 11]. В проведенном исследовании только у двоих детей отмечались эпизоды гипергликемии в период приема высоких доз глюкокортикостероидов.

Проводилось ретроспективное исследование неблагоприятных побочных реакций терапии ГКС по данным анализа медицинской документации, поэтому в исследовании не вошли изменения в поведении, нарушении сна, которые также могли наблюдаться у пациентов в период приема ГКС. Проводился осмотр офтальмологом, но он не включал измерение внутриглазного давления. Все дети с нефротическим синдромом для профилактики остеопороза получали препараты кальция и витамин D, по показаниям проводились рентгенологические исследования, но не было целенаправленного обследования для выявления остеопороза у наших пациентов.

Предложенный интегральный показатель необходим для раннего выявления неблагоприятного влияния ГКС на метаболические процессы в организме, позволяет выявить группу детей с высоким риском развития нежелательных побочных реакций и проводить им целенаправленную фармакологическую коррекцию.

Ограничения исследования

Ограничением нашего исследования служит его ретроспективный характер. Проспективное исследование с предварительно разработанным опросником оценки психических функций, состояния нервной системы, органов чувств и планом обследования каждого больного позволит более полно выявлять все побочные эффекты терапии, возникающие при приеме ГКС.

Еще одним ограничением является небольшой объем выборки, что связано с тем, что нефротический синдром не представляет собой частую патологию детского возраста (развивается только у 1–3 из 100 000 детей в возрасте до 16 лет). Но данную патологию из-за частого рецидивирования и развития зависимости к стероидам очень сложно лечить. Многие пациенты получают цитостатическую терапию. В течение 4 лет мы проанализировали все случаи нефротического синдрома у детей на территории Воронежского региона, удовлетворяющие выбранным критериям, и смогли включить в исследование только 31 пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Длительная терапия ГКС у детей приводит к развитию большого числа побочных реакций, таких как ожирение, кушингоидный синдром, задержка роста, остеопороз и другие осложнения. Суждения о частоте и сроках развития отдельных неблагоприятных реакций ГКС различны. Важным остается вопрос безопасности терапии ГКС для здоровья в дальнейшем ребенка, подростка и взрослого, имевшего в анамнезе нефротический синдром или

продолжающего получать терапию ГКС. У детей со стероид-чувствительным нефротическим синдромом, получающих ГКС в течение последних 6 мес, наиболее часто выявлены избыток массы тела и ожирение, реактивный панкреатит, поражение печени, кушингоидный синдром, хронический гастродуоденит. Реже встречались артериальная гипертензия, гипергликемия и присоединение инфекций. Среди детей, не получающих глюкокортикостероиды в течение 6 мес и более, только у 2 пациентов из 13 сохранялись проявления хронического гастродуоденита, другие осложнения не были зафиксированы. На основании анализа клинико-лабораторных показателей, изменяющихся у детей с нефротическим синдромом при приеме ГКС, разработан диагностический критерий (индекс метаболических реакций), позволяющий выявлять ранние признаки осложнения терапии ГКС для своевременной фармакологической коррекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. pediatr-russia.ru [интернет]. Клинические рекомендации. Нефротический синдром у детей [доступ от 03.05.2017]. Доступ по ссылке http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_nefr.pdf.
2. kdigo.org [интернет]. Клинические практические рекомендации KDIGO по лечению гломерулонефритов. Перевод. 2014. 239 с. [KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(2):259–274. (Translated in Russian).] [доступ от 03.05.2017]. Доступ по ссылке http://kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO%20GN%20Russian%20Full%20Text.pdf.
3. Обухова В.А., Длин В.В. Факторы риска часто рецидивирующего течения стероид-чувствительного нефротического синдрома у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2014. — Т.59. — №6 — С. 79–83. [Obukhova VA, Dlin VV. Risk factors of frequent relapses of steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2014;59(6):79–83. (In Russ).]
4. Hahn D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(3):CD001533. doi: 10.1002/14651858.CD001533.pub5.
5. Larkins N, Kim S, Craig J, Hodson E. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: an evidence-based update of immunosuppressive treatment in children. *Arch Dis Child.* 2016;101(4):404–408. doi: 10.1136/archdischild-2015-308924.
6. Цыгин А.Н., Комарова О.В., Сергеева Т.В., и др. Нефротический синдром // *Педиатрическая фармакология*. — 2006. — Т.3. — №5 — С. 41–47. [Tsygin AN, Komarova OV, Sergeeva TV, et al. Nephrotic syndrome. *Pediatric pharmacology*. 2006;3(5):41–47. (In Russ).]
7. [who.int](http://www.who.int/growthref/tools/en/) [Internet]. WHO growth reference 5–19 years. Application tools. WHO AnthroPlus software [cited 2017 May 3]. Available from: <http://www.who.int/growthref/tools/en/>.
8. Заявка на изобретение № 2016139397 от 07.10.2016 г. [The application for the invention № 2016139397 dated 07 Oct 2016 (In Russ).] Доступно по: http://www1.fips.ru/fips_servl/fips_servlet. Ссылка активна на 03.05.2017.
9. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / Под ред. Дедова И.И., Петерковой В.А. — М.: Практика; 2014. С. 167–168. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii (protokoly) po vedeniyu detei s endokrinnymi zabolovaniyami. Ed by Dedov I.I., Peterkova V.A. Moscow: Praktika; 2014. P. 167–168. (In Russ).]

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Т.Л. Настаушева

<http://orcid.org/0000-0001-6096-1784>

О.А. Жданова

<http://orcid.org/0000-0002-3917-0395>

Г.А. Батищева

<http://orcid.org/0000-0003-4771-7466>

Т.Г. Звягина

<http://orcid.org/0000-0001-6301-4723>

10. Ландышев Ю.С. Механизмы действия и основные терапевтические эффекты глюкокортикоидов // *Амурский медицинский журнал*. — 2014. — №1 — С. 10–29. [Landyshev YS. Mechanisms of action and therapeutic effects of basic glucocorticoids. *Amur Medical Journal*. 2014;(1):10–29. (In Russ).]
11. Стречунский Л.С., Козлов С.Н. Глюкокортикоидные препараты. Методическое пособие [интернет]. НИИАХ СГМА; 2003 [Strachunskii LS, Kozlov SN. *Glyukokortikoidnye preparaty. Metodicheskoe posobie*. NIIAKh SGMA; 2003. (In Russ).] [доступ от 03.05.2017]. Доступ по ссылке <http://www.antibiotic.ru/rus/all/metod/gk/>.
12. Philibert D, Cattran D. Remission of proteinuria in primary glomerulonephritis: we know the goal but do we know the price? *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008;4(10):550–559. doi: 10.1038/ncpneph0915.
13. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic review of the toxicity of long-course oral corticosteroids in children. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170259. doi: 10.1371/journal.pone.0170259.
14. Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, et al. Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(3):459–468. doi: 10.1007/s00467-014-2955-8.
15. Kyrieleis HA, Löwik MM, Pronk I, et al. Long-term outcome of biopsy-proven, frequently relapsing minimal-change nephrotic syndrome in children. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(10):1593–600. doi: 10.2215/CJN.05691108.
16. Hjorten R, Anwar Z, Reidy KJ. Long-term outcomes of childhood onset nephrotic syndrome. *Front Pediatr.* 2016;4:53. doi: 10.3389/fped.2016.00053.
17. Бекмурзаева Г.Б., Полещук Л.А. Поражение поджелудочной железы при нефротическом синдроме // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2012. — Т.57. — №1 — С. 54–57. [Bekmurzayeva GB, Poleshchuk LA. Pancreatic damage in nephrotic syndrome. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2012;57(1):54–57. (In Russ).]
18. Foster BJ, Shults J, Zemel BS, Leonard MB. Risk factors for glucocorticoid-induced obesity in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(7):973–980. doi: 10.1007/s00467-006-0100-z.