

## Рост и его нарушения при ювенильном ревматоидном артрите

Т.М.Бзарова, Е.И.Алексеева

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

В статье освещены современные представления о роли различных факторов в развитии нарушения роста у детей, страдающих ювенильным ревматоидным артритом. Описаны экзогенные и эндогенные факторы, участвующие в обеспечении нормального линейного роста, включая гормональную регуляцию. Приведены анализ литературы по изучению влияния активности самого заболевания и глюкокортикостероидной терапии на антропометрические показатели у детей с ювенильным ревматоидным артритом, а также данные исследований эффективности лечения рекомбинантным гормоном роста.

*Ключевые слова:* дети, гормон роста, нарушение роста, рост, ювенильный ревматоидный артрит

## Height and growth disturbances in juvenile rheumatoid arthritis

T.M.Bzarova, E.I.Alekseeva

I.M.Sechenov Moscow Medical Academy

The article deals with contemporary insights to role of various factors influencing the growth disturbances in children, suffering from juvenile rheumatoid arthritis. Exogenous and endogenous factors taking part in normal linear growth, including hormonal regulation are described. The analysis of literature data on influence of the disease activity and steroid therapy on anthropometrical parameters in children with juvenile rheumatoid arthritis and results of investigation of treatment effectiveness with recombinant growth hormone are presented.

*Key words:* children, growth hormone, growth disturbances, height, juvenile rheumatoid arthritis

### Особенности процесса роста детей в разные возрастные периоды

Одним из важнейших показателей физического развития ребенка является динамика его линейного роста. Рост – это сложный физиологический процесс, который обеспечивается широким спектром биологически активных веществ – гормонами, факторами роста, цитокинами и др. Процесс роста определяется наследственными факторами, состоянием гипоталамо-гипофизарной системы и других органов эндокринного аппарата, чувствительностью рецепторов, а также полноценностью питания, режимом дня, характером физических и психологических нагрузок, климатическими, экологическими, социальными условиями и т.д. [1].

В первые 3 года жизни рост ребенка в основном зависит от внешних факторов (питание, режим, качество ухода). Эндогенную регуляцию роста в этот период осуществляют тиреоидные гормоны. С 2–3 лет и до начала пубертатного периода главным фактором, влияющим на рост, становится гормон роста. Скорость роста в это время составляет в среднем 5–7 см в год. В пубертатный период возрастает роль половых

гормонов, которые обеспечивают резкое ускорение роста, именуемое пубертатным ростовым скачком. Ускоряя закрытие зон роста, они лимитируют окончательный рост человека [2].

До начала пубертата разницы между характером роста мальчиков и девочек практически нет. С наступлением полового созревания становится заметным половой диморфизм. У девочек ускорение роста начинается раньше, достигает максимума к 12 годам и составляет в среднем 8,3 см в год. В это же время мальчики растут в среднем 5 см в год. С 13 лет темпы роста девочек постепенно замедляются, а у мальчиков наблюдается пубертатный ростовой скачок, который к 14 годам набирает скорость до 9,5 см в год [3]. Известно, что спонтанная среднесуточная концентрация гормона роста на поздних сроках пубертата повышается приблизительно в 3 раза, что происходит параллельно с увеличением скорости роста. Это связано с тем, что половые гормоны являются активными модуляторами секреции гормона роста [2].

После достижения максимальных значений роста его скорость как у мальчиков, так и у девочек замедляется до 1–2 см в год, а потом рост и вовсе прекращается, что связано с закрытием зон роста длинных трубчатых костей. Этот процесс у детей обоих полов обеспечивается эстрогенами. Таким образом, чем раньше наступает пубертат и чем активнее он протекает, тем ниже показатели конечного роста у ребенка [3].

В обеспечении нормального роста участвуют многие гормоны, однако главная роль все же принадлежит гормону

#### Для корреспонденции:

Бзарова Татьяна Маратовна, аспирант кафедры детских болезней Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова

Адрес: 119881, Москва, ул. Б.Пироговская, 19  
Телефон: (095) 248-4400

Статья поступила 18.04.2002 г., принята к печати 15.07.2002 г.

роста, который стимулирует рост хряща и других тканей как посредством увеличения количества клеток, так и их размеров.

Гормон роста, или соматотропный гормон, представляет собой белок, содержащий 191 аминокислоту. Являясь одним из основных регуляторов метаболизма, он оказывает прямое или опосредованное через инсулиноподобные ростовые факторы влияние на белковый, липидный и углеводный обмен, минеральный и водно-электролитный балансы, костный метаболизм [4]. Синтез и секреция соматотропного гормона регулируются рилизинг-фактором гормона роста и рилизинг-ингибирующим гормоном, соматостатином, которые действуют через систему протеинкиназы, контролирующей транскрипцию гена гормона роста и его высвобождение. В свою очередь, транскрипция гена гормона роста и его высвобождение ингибируются одним из продуктов его метаболизма, инсулиноподобным фактором роста-1 [5].

Попав в кровоток, гормон роста готов к связыванию со своими рецепторами в печени и в других тканях. В печени он стимулирует выработку инсулиноподобного фактора роста-1, который выделяется в кровоток и необходим для дифференцировки и клонального развития хондроцитов, особенно в эпифизарных ростовых пластинках. В других тканях инсулиноподобный эффект наблюдается при увеличении потребления глюкозы и аминокислот. Помимо этого, при участии инсулиноподобного фактора роста-1 реализуется механизм отрицательной обратной связи секреции гормона роста [5].

В настоящее время уровни инсулиноподобного фактора роста -1, -2 связывающих белков являются общепринятыми критериями оценки интегрированной секреции гормона роста, отражающими не только абсолютный уровень соматотропного гормона в крови, но и его биологическую активность [6].

Гормон роста секретируется гипофизом на протяжении всей жизни человека, достигая своего пика в период полового созревания, после которого его секреция неуклонно понижается. Однако даже у взрослых людей наблюдается достоверное увеличение уровня соматотропного гормона во время глубокого сна, при травмах, после физической нагрузки, при гипогликемии и введении некоторых препаратов (пирогены, клофелин, аргинин, вазопрессин, морфин и др.). На этом основано определение секреторного резерва гормона роста при проведении стимуляционных проб.

Известно, что секреция гормона роста неравномерна в течение суток. Максимальное его выделение (более 70%) происходит во время ночного сна. Выброс соматотропного гормона осуществляется импульсами, 4–8 раз в сутки, различающимися по частоте и амплитуде [7]. Важную роль в нейроэндокринной регуляции секреции соматотропного гормона принадлежит нейромедиаторам адренергической, дофаминергической и серотонинергической систем.

### **Влияние глюкокортикостероидов на процесс роста**

На процесс роста влияют также глюкокортикостероиды, которые, как известно обладают выраженными противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами. Поэтому их используют в лечении широкого спектра заболеваний (ревматических, аллергических, онкологических и др.), а также для предупреждения реакции отторжения в трансплантологии, для терапии септического шока и т.д. [8–10].

Глюкокортикостероиды, являясь мощным противоревматическим препаратом, одновременно обладают множеством выраженных побочных эффектов (задержка роста, генерализованный остеопороз, атрофия коры надпочечников) [11]. Частота и тяжесть осложнений при прочих равных условиях пропорциональны длительности лечения и дозе препарата [12]. Поэтому глюкокортикостероиды применяются в основном у детей с системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита при неэффективности нестероидных противовоспалительных препаратов и базисной терапии. Используемые при этом дозы колеблются в пределах 0,5–1,0 мг на 1 кг массы тела [11].

Лечение глюкокортикостероидами, как правило, не только нарушает рост, но и усугубляет процессы его торможения, обусловленные болезнью. Минимально значимой в этом отношении дозой преднизолона, существенно не влияющей на рост ребенка, считается 5 мг/сут в течение 6 мес [13]. Кроме того, глюкокортикостероиды оказывают выраженное и многообразное влияние на обмен веществ. В частности, повышается содержание сахара в крови, что связано с более интенсивным гликонеогенезом в печени. Утилизация аминокислот для гликонеогенеза приводит к угнетению синтеза белка при сохраненном или несколько ускоренном его катаболизме (возникает отрицательный азотистый баланс). Подавляется также клеточная пролиферация и функция фибробластов, что является одной из причин задержки регенеративных процессов; нарушается формирование тканей (в том числе костной) и замедляется рост [14].

Глюкокортикостероиды являются антагонистами гормона роста по влиянию на обменные процессы в организме. При длительном воздействии сверхфизиологических доз глюкокортикостероидов значительно нарушается секреция как гормона роста, так и инсулиноподобного фактора и инсулиноподобного фактора связывающего белка и их взаимодействие с рецепторным аппаратом [15–18]. В условиях гиперкортицизма высвобождение соматотропного гормона гипофизом нарушается вследствие активации соматостатинового влияния гипоталамуса, вызванного усилением  $\beta$ -адренергической чувствительности гипоталамических соматостатиновых нейронов. Спонтанный и стимулированный уровень секреции соматотропного гормона у детей во многом зависит от дозы и длительности лечения стероидами. Однако даже доза преднизолона 0,1 мг/кг/сут может приводить к нарушению роста у детей [19].

Глюкокортикостероиды оказывают двойной эффект на соматотропную функцию гипофиза: кратковременный быстрый потенцирующий и отсроченный длительный ингибирующий. Стимулирующее действие стероидов опосредовано через снижение выброса соматостатина, повышение чувствительности соматотропов гипофиза к действию рилизинг-фактора гормона роста и активацию транскрипции гена соматотропного гормона [20, 21]. С другой стороны, у детей, длительно получавших глюкокортикостероидную терапию по поводу различных заболеваний, при исследовании спонтанной секреции, профиля ночной секреции гормона роста и на фоне фармакологических стимуляционных проб (с L-допой и клонидином) отмечалось достоверное снижение этих показателей по сравнению с нормой [22]. Однако, по мнению ряда авторов, секреция соматотропного гормона под воз-

действием глюкокортикостероидов меняется незначительно, а нарушение роста связано в основном с изменением соматомединовой регуляции или прямым ингибиторным эффектом такой терапии на кость [23, 24].

Чаще всего задержка роста развивается у детей, которым назначали глюкокортикостероиды непосредственно перед началом пубертата, так как именно в этот период скорость роста – наименьшая, а секреция эндогенного соматотропного гормона транзитивно снижается. Кроме того, угнетение секреции надпочечниковых андрогенов экзогенными глюкокортикостероидами в этот период может нарушать активацию системы гипоталамус-гипофиз-гонады, необходимую для повышения секреции соматотропного гормона и прямой стимуляции роста половыми гормонами [25]. Следовательно, отставание в росте – характерное проявление для гиперкортицизма как эндогенного, так и экзогенного генеза.

Изучение влияния соматотропного гормона очень важно, поскольку у детей с ювенильным ревматоидным артритом часто наблюдается задержка роста. Причины этого многофакторные: системное воспаление вызывает общее замедление и остановку роста, местное воспаление приводит к усиленному росту эпифизов и преждевременному закрытию зон роста. Негативное значение также имеет поражение большого количества суставов, снижение двигательной активности, амиотрофия, хроническая интоксикация с последующим развитием дистрофии. Но, важнейшим фактором, влияющим на рост, по-видимому, является глюкокортикоидная терапия, ее дозы и продолжительность лечения [26–32].

Ювенильный ревматоидный артрит – хроническое воспалительное заболевание суставов неизвестной этиологии и сложного патогенеза. Оно характеризуется неуклонно прогрессирующим течением, иногда в процесс вовлекаются внутренние органы, что приводит к инвалидизации. Среди множества внесуставных проявлений ювенильного ревматоидного артрита одним из ведущих является нарушение роста. При этом страдает не только сам процесс роста ребенка, но и формируется асимметрия его тела. Так, у детей старшего школьного возраста сохраняются пропорции тела, характерные для раннего детского возраста [13, 33].

V.M.Ansell и E.G.L.Bywaters (1956) впервые на большом статистическом материале показали, что на рост детей с ювенильным ревматоидным артритом влияет не только болезнь, но и кортикостероидная терапия, направленная на ее купирование [13]. Они опубликовали свои 5-летние наблюдения за ростом и развитием костей у 119 детей до 14 лет, больных ювенильным ревматоидным артритом более 1 года. По данным исследований, активное заболевание задерживало общий рост, а лечение кортикостероидами эту задержку усугубляло. Было показано, что в период ремиссии у детей младшего возраста, получавших глюкокортикостероиды в случае отсутствия сращения эпифизов, отмечался ускоренный и догоняющий рост, чего не наблюдалось у пациентов с длительно персистирующей активностью заболевания. У больных, длительно получавших такую терапию, несмотря на контроль над активностью процесса имело место нарушение роста. Проведенные исследования позволили сделать вывод о том, что тяжелое течение заболевания и терапия стероидами – факторы, способствующие

замедлению роста у больных ювенильным ревматоидным артритом, особенно это осложнение угрожает детям с тяжелыми системными вариантами заболевания [31].

Задержка роста наблюдается не только при ювенильном ревматоидном артрите, но и при спондилоартрите. Результаты исследований ряда авторов показали, что при манифестации ювенильного анкилозирующего спондилоартрита в подростковом возрасте рост прекращается, несмотря на усиленный выброс соматотропного гормона в этот период [31, 34]. Это свидетельствует о том, что активность самого заболевания негативно влияет на процесс роста.

Согласно результатам исследования I.Berczi et al. (1986), человеческий гормон роста оказывает провоспалительный и иммуностимулирующий эффект при адьювантном артрите у крыс, что сходно с проявлениями серонегативного спондилоартрита у человека [31, 35]. Гипотетически человеческий гормон роста может быть одним из триггерных факторов развития ювенильного анкилозирующего спондилита у больного с генетической предрасположенностью [31].

При исследовании концентрации гормона роста в сыворотке крови больных ювенильным ревматоидным артритом были получены противоречивые данные. В одних исследованиях отмечались сниженные показатели гормона роста, в других – нормальные [23, 31, 36, 37]. R.A.Sturge et al. (1970) впервые исследовали ювенильный рост и секрецию гормона роста и кортизола у 20 пациентов с системным ювенильным ревматоидным артритом. Для оценки секреции гормона роста и кортизола использовались тесты на толерантность к инсулину через 10 ч после введения кортикостероидов. Результаты этого исследования выявили существенное подавление секреции гормона роста у пациентов, ежедневно получавших кортикостероиды [23]. Более детальные исследования были проведены O.Butenandt et al. (1976), которые определяли уровень секреции гормона роста также с использованием теста на толерантность к инсулину и доказали факт нарушения секреции соматотропного гормона при ювенильном ревматоидном артрите [36]. Позднее U.M.Davies et al. (1994) изучали 24-часовые профили гормона роста у 14 детей с ювенильным ревматоидным артритом. Однако существенных отличий от аналогичных профилей у здоровых детей с низким ростом выявлено не было [38].

Исследование периферического звена рострегулирующей системы показало снижение концентрации инсулиноподобного фактора роста-1 у больных ювенильным ревматоидным артритом [37, 39–41]. У пациентов с высокой степенью активности заболевания были выявлены нарушения циркадного ритма продукции гормона роста и утрата физиологического ночного выброса в сравнении со здоровыми людьми [31, 42].

Эффективность лечения больных ювенильным ревматоидным артритом рекомбинантным гормоном роста

В последние годы предпринимаются попытки лечения детей с задержкой роста рекомбинантным гормоном роста, уже имеются сообщения о нарастании скорости роста у детей с ювенильным ревматоидным артритом, которые получали человеческий гормон роста в разных дозах на протяжении различных периодов времени [23, 43–49].

R.J.Hopp и др. (1995) подробно обследовали 5 детей с ювенильным ревматоидным артритом с задержкой развития

скелета с помощью измерения пульсирующей секреции человеческого гормона роста на протяжении 24 ч. У 3 из них эта секреция была значительно ниже нормы. Двое пациентов получали рекомбинантный человеческий гормон роста в течение 1 года с минимальным эффектом [31]. В исследованиях, посвященных эффективности лечения рекомбинантным гормоном роста в дозах 12–24 МЕ/м<sup>2</sup> в неделю, у 20 пациентов с полиартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита U.M.Davies et al. (1994) показали, что положительный результат наблюдался у детей, находившихся в препубертатном периоде (стадия I по Таннеру), с длительностью заболевания не более 2-х лет, с низкой степенью его активности. Однако ожидаемого эффекта получено не было, отмечалось лишь некоторое ускорение линейного роста детей без восстановления его нормальных значений [31].

A.Tsatsoulis et al. (1999) изучали секрецию гормона роста у больных ювенильными хроническими артритом с нарушениями роста. Было обследовано 6 детей с длительностью заболевания от 3 до 8 лет. Это исследование показало, что у детей с системными вариантами ювенильного хронического артрита спонтанная ночная и фармакологическая стимулированная секреция гормона роста остается нормальной. Однако сывороточные уровни базального инсулиноподобного ростового фактора-1 и его связывающего протеина ПЗ были снижены, несмотря на стимуляцию экзогенным гормоном роста. Это доказывает, что при системных вариантах заболевания с высокой степенью активности отмечается нечувствительность периферических тканей к действию рекомбинантного гормона роста [50]. Следовательно, высокая активность ювенильного ревматоидного артрита, его системные формы являются прогностически неблагоприятными факторами для успешного лечения рекомбинантным гормоном роста.

### Заключение

В настоящее время существует небольшое количество исследований, посвященных изучению проблем роста детей, страдающих ювенильным ревматоидным артритом. В имеющихся работах отмечено значительное отставание в росте этих детей от их здоровых сверстников. Задержка роста при ювенильном ревматоидном артрите зависит от воспалительной активности заболевания и особенно выражена при системном его варианте. Однако оральный прием глюкокортикостероидов является основной причиной развития низкорослости у таких детей. Отставание в росте тем выраженнее, чем раньше начата терапия глюкокортикостероидами, чем дольше она проводилась и чем выше была доза преднизолона. Дебют заболевания в раннем возрасте по типу системных вариантов, непрерывно рецидивирующее его течение с высокой активностью приводят к задержке роста, которая усугубляется глюкокортикостероидной терапией.

Профилактика и лечение нарушения роста при ювенильном ревматоидном артрите до настоящего времени остается одной из нерешенных проблем. Несмотря на значительный прогресс в лечении гипопизарного нанизма, достаточно эффективных методов коррекции низкорослости при ювенильном ревматоидном артрите, к сожалению, пока нет.

Дальнейшие исследования по изучению влияния особенностей течения ювенильного ревматоидного артрита, различных режимов противоревматической терапии на антропометрические данные, определению состояния центральной и периферической рострегулирующих систем у больных ювенильным ревматоидным артритом весьма вероятно изменят подходы к профилактике и лечению нарушения роста и позволят снизить частоту развития низкорослости у этих детей.

### Литература

1. Баранов А.А. Синдромная диагностика в педиатрии. М.: Медицина, 1997; 141–144.
2. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность. М.: ИндексПринт; 1998; 38–43.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: Медицина; 2000; 127–37.
4. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология. М.: Медицина; 1991, 508.
5. Кеттайл В.М., Арки Р.А. Патофизиология эндокринной системы. М.: BINOM publishers – СПб.: Невский диалект, 2001, 335.
6. Петеркова В.А. Новое в диагностике и лечении СТГ-недостаточности. Смоленск. Материалы республиканского совещания-семинара главных детских эндокринологов субъектов РФ «Актуальные вопросы детской и подростковой эндокринологии». 12–13 октября 1999.
7. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. М.: Медицина; 1989, 656.
8. Звягинцева С.Г., Большакова А.М., Дорофеева Т.Н. Кортикостероидная терапия у детей раннего возраста. Труды Центрального института усовершенствования врачей. 1964; 73: 79–83.
9. Иошпа Л.Л., Трефилова Е.В., Титов Г.Н. Вопросы кортикостероидной терапии при патологии бронхолегочной системы у детей. Педиатрия 1974; 7(2): 69–73.
10. Рябова Т.В., Лыскина Г.А., Жвания М.А., Иванова К.В. Современные методы лечения коллагеновых заболеваний у детей. Педиатрия 1975; 9: 73–6.
11. Насонова В.А., Бунчук Н.В. Ревматические болезни. Руководство по внутренним болезням. М.: Медицина; 1997, 302.
12. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. М.: Геотар Медицина; 1999; с. 415.
13. Насонова В.А., Бунчук Н.В. Ревматические болезни. Руководство по внутренним болезням. М.: Медицина; 1997, 298–299.
14. Харкевич Д.А. Фармакология. М.: Геотар Медицина; 1999, 405.
15. Guistina A., Bussi A.R., Jacobello C., et al. Effects of recombinant human growth hormone (GH) on bone and intermediary metabolism in patient receiving chronic glucocorticoid treatment with suppressed endogenous GH response to GH-releasing hormone. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 122–9.
16. Mehls O., Tonschoff B., Kovacs G., et al. Interaction between glucocorticoids and growth hormone. Acta Paediatr Scand 1993; 388: 77–82.
17. Swolin D., Brantsing C., Matejka G., et al. Cortisol decreases IGF-1 m-RNA level in human osteoblasts-like cells. J Endocrinol 1996; 149: 397–403.
18. Cabrielson B.G., Carmignac D.F., Flavel D.M., et al. Steroid regulation of growth hormone (GH) receptor and GH-binding protein messenger ribonucleic acid in the rat. Endocrinology 1995; 136: 209–17.
19. Avioli L.V. Glucocorticoid effects on statural growth. Br J Rheumatol 1993; 32: 27–30.
20. Casanueva F.F., Burguera B., Tome M.A., et al. Depending on the time of administration, dexamethasone potentiates or blocks growth hormone-releasing hormone-induced growth hormone release in man. Neuroendocrinology 1988; 47: 46–9.
21. Gertz B.J., Gardner D.G., Baxter J.D. Glucocorticoid control of rat growth hormone gene expression: effect on cytoplasmic messenger ribonucleic acid production and degradation. Mol Endocrinol 1987; 1: 933–41.

22. Ekim M., Tumer N., Ocal G., et al. Effect of corticosteroids on growth in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Child Nephrol Urol* 1992; 12: 10–4.
23. Sturge R.A., Bearwell C., Hartog M. Cortisol and growth hormone secretion in relation to linear growth: patients with Still's disease on different therapeutic regimens. *Br Med J* 1970; 547–51.
24. Orth D.N., Kovacs W.J. The adrenal cortex. In *Williams Textbook of Endocrinology*. – Wilson JD et al (eds). – 9th edition. 1998, p. 517–665.
25. Allen D.B. Glucocorticoid-associated growth failure: mechanisms and potential reversal. *Endocrinologist* 1998; 8: 21–30.
26. Ansell B.M., Ward D.J. Corticosteroid-induced dwarfism in Still's disease treated with human growth hormone. Clinical and metabolic effects including hydroxyproline excretion in two cases. *Ann Rheumatic Dis* 1966; 5: 416–21.
27. Laaksonen S.L. A prognostic study of juvenile rheumatoid arthritis: Analysis of 544 cases. *Acta Paediatrica Scand* 1966; 149–55.
28. Sanger L. Klinische Studie über schwere Wachstumsretardierung bei juveniler rheumatoider Arthritis und Still-Syndrom. *Verhandlungen Deutschen Gesellschaft Rheumatologie* 1976; 4: 42–6.
29. Bernstein B.H., Stobie D., Singen B.H., et al. Growth retardation in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatism* 1977; 20: 212–6.
30. Michels H., Hafner R., Morhart R., et al. Five years follow-up of a prospective cohort of juvenile chronic arthritis with recent onset. *Clin Rheumatol* 1987; 6: 87–92.
31. Neeck G., Michels H. Endocrine aspects of paediatric rheumatic diseases. *Bailliere's Clin Rheumatol* 1996; 2: 349–63.
32. Rumba I. Faculty of Medicine, University of Latvia, Riga, Latvia. Growth delay in juvenile arthritis. Abstracts of Annual European congress of Rheumatology. Stockholm; 2002; 61: 444.
33. James T. Cassidy, Ross E. Petty. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 4th ed. 2001; 218–321.
34. Southwood T.R., Woo P. Juvenile chronic arthritis. In: A.J.Silman, D.P.M.Symmons (eds). *Classification and Assessment of Rheumatic Diseases*. London: Bailliere Tindall; 1995; Part I: 331.
35. Wilder R. Animal models of reactive arthritis. In: L.Espinoza, D.Goldenberg, F.Amet, et al (eds). *Infections in the Rheumatic Diseases*. Philadelphia, PA: Grune-Stratton; 1988; 45–51.
36. Butenandt O., Eder R., Clados-Kelch A. Wachstumshormonbestimmungen bei Kindern mit rheumatoider Arthritis und Still-Syndrom. *Verhandlungen Deutschen Gesellschaft Rheumatologie* 1976; 4: 47–53.
37. Allen R.C., Jimenez M., Cowell C.T. Insulin-like growth hormone secretion in juvenile chronic arthritis. *Ann Rheumatic Dis* 1991; 5: 602–6.
38. Davies U.M., Rooney M., Preece M.A., et al. Treatment of growth retardation in juvenile chronic arthritis with recombinant human growth hormone. *J Rheumatol* 1994; 21: 153–8.
39. Takami M., Taguchi T., Nagashima K. Endocrinological studies on growth retardation in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Ryumacchi* 1982; 22: 19.
40. Bennett A.E., Silverman E.C., Miller J.J. III & Hintz R.L. Insulin-like growth factors I and II in children with systemic onset juvenile arthritis. *J Rheumatol* 1988; 15: 655–8.
41. Aitmann T.J., Palmer R.G., Loftus J., et al. Serum IGF-I levels and growth failure in juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7: 557–63.
42. Neeck G., Federlin K., Graef V., et al. Zirkadiane Variationen der Serumkonzentrationen von Cortisol, Prolactin und Wachstumshormon bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis. *Aktuelle Endokrinologie Stoffwechsel* 1988; 9: 57–63.
43. Kammerer W.H., Stokes P.E. Effects of human growth hormone in a girl dwarfed from rheumatoid arthritis and corticosteroid therapy. *Arthritis Rheumatism* 1962; 5: 304–5.
44. Morris H.G., Jorgensen J.R., Elrick H., et al. Metabolic effects of human growth hormone in corticosteroid-treated children. *J Clin Investigation* 1968; 47: 436–51.
45. Tanner J.M., Whitehouse R.H., Hughes P.C.R., et al. Effect of human growth hormone treatment for 1 to 7 years on growth of 100 children, with growth hormone deficiency, low birth weight, inherited smallness, Turner's syndrome, and other complaints. *Arc Dis Child* 1971; 46: 745–82.
46. Haapasaaari J., Perheentupa J. Growth hormone treatment in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1982; 40.
47. Butenandt O. Rheumatoid arthritis and growth retardation in children; treatment with human growth hormone. *Eur J Ped* 1979; 130: 15–28.
48. Svantessen H. Treatment of growth failure with human growth hormone in patients with juvenile chronic arthritis. A pilot study. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 6: 47–50.
49. Haapasaaari J., Hannula S., Saha M., Lenko H. Effect of growth hormone treatment in children with juvenile idiopathic arthritis, a placebo controlled study. Abstracts of Annual European congress of Rheumatology. Stockholm; 2002; 61: 232.
50. Tsatsoulis A., Siamopoulou A., Petsoukis Ch., Challa A., Bairaktari E., Seferiadis K. Изучение секреции гормона роста у детей с нарушением роста с ювенильными хроническими артритами. *Growth Hormone IGF Research Greece*; 1999; 9: 143–9.

## НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ

**10-я Международная конференция по опухолям желудочно-кишечного тракта: опухоли поджелудочной железы и гепатобилиарной зоны**  
**10<sup>th</sup> International Conference on Gastrointestinal Cancer: Pancreatic and Hepatobiliary Cancers**  
23–25 октября 2003 г.  
Вильямсбург, США  
Оргкомитет: Daniel E. Reichard  
Телефон: 1-800-314-1423  
Факс: 202-994-1791  
E-Mail: cehder@gwumc.edu

**4-й Конгресс Международной Федерации по контролю за инфекционными болезнями**  
**4<sup>th</sup> Congress of the International Federation of Infection Control**  
9–12 ноября 2003 г.  
St. Julians, Malta  
Оргкомитет: Infection Control Unit  
Телефон: 35-621-235-447  
Факс: 35-621-235-447  
E-Mail: infection.control@gov.mt

**Детские инфекционные болезни**  
**Pediatric Infectious Disease**  
12–12 ноября 2003 г.  
Индианаполис, США  
Оргкомитет: Indiana University School of Medicine, Division of Continuing Medical Education, 714 North Senate Avenue, EF 200 Indianapolis, IN 46202  
Телефон: 317-274-8353 / 888-615-8013  
Факс: 317-274-4638  
E-Mail: merpcme@iupui.edu