

Т.М. Бзарова¹, Е.И. Алексеева¹, В.А. Петеркова²¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва² Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Роль факторов болезни и факторов противоревматической терапии в развитии низкорослости у детей, страдающих ювенильным ревматоидным артритом

В данном исследовании проводилась оценка степени влияния факторов заболевания и факторов противоревматической терапии на показатели роста у детей, страдающих ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА). Было обследовано 133 больных с ЮРА в возрасте от 4,6 до 18 лет. Анализ особенностей процесса роста у обследованных детей проводился во все периоды жизни: при рождении, до начала болезни, в первый год заболевания и за весь период болезни. Результаты исследования показали, что ЮРА тормозил рост у всех детей уже на первом году болезни. Наиболее выражено торможение роста было у больных системным, а также суставным вариантом ЮРА, характеризующимся полиартикулярным и генерализованным суставным синдромом, высокой активностью процесса. Длительное лечение ГК для орального приема даже в низких дозах явно усугубляло негативное влияние самого заболевания на процесс роста и вызывало его полную остановку или резкое замедление его темпов у обследованных больных. Также были выявлены факторы риска развития низкорослости у больных ЮРА. На основании результатов исследования предложены рекомендации по ведению больных с ЮРА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЮВЕНИЛЬНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая отделением ревматологии
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-14-94
Статья поступила 16.03.2005 г.,
принята к печати 18.09.2006 г.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — это тяжёлое деструктивно-воспалительное заболевание суставов, приводящее к инвалидизации больных, развивающееся у детей в возрасте до 16 лет. Его начало в детском возрасте вызывает торможение, а в последующем постоянное и значительное отставание в росте. Важным фактором, влияющим на рост больных ЮРА, также является глюкокортикоидная терапия [1, 2].

По влиянию на обменные процессы в организме глюкокортикоиды (ГК) — антагонисты гормона роста. Они оказывают двойной эффект на соматотропную функцию гипофиза: кратковременный быстрый потенцирующий и отсроченный длительный ингибирующий. Потенцирующее влияние ГК опосредуется через снижение выброса соматостатина [3], повышение чувствительности соматотрофов гипофиза к действию релизинг-фактора гормона роста, активацию транскрипции гена соматотропного гормона (СТГ) [4].

Потенцирующий эффект ГК кратковременный и при их длительном воздействии сменяется ингибирующим. Он опосредуется через нарушение секреции гормо-

T.M. Bzarova¹, E.I. Aleksyeva¹, V.A. Peterkova²¹ Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow² Scientific Center of Endocrinology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The impact of disease and antirheumatic therapy factors on growth retardation in children suffering from juvenile rheumatoid arthritis

THE STUDY EVALUATED THE IMPACT OF REFRACTORY JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS (JIA) AND INTERFERENCE OF ANTIRHEUMATIC THERAPY ON PHYSICAL STATURE AND GROWTH AND PHYSICAL DEVELOPMENT IN CHILDREN. WE OBSERVED 133 PATIENTS WITH JIA WITH AGE FROM 4.6 TO 18 YEARS. WE ASSESSED PATIENTS' PHYSICAL STATURE (DOCUMENTING HEIGHT AND WEIGHT) AND FURTHER GROWTH AND DEVELOPMENT STARTING FROM BIRTH, BEFORE THE ONSET OF JIA, AT THE FIRST YEAR FROM THE ONSET OF THE DISEASE AND LATER ON. PHYSICAL RETARDATION WAS MARKED IN ALL CHILDREN IN THE FIRST YEAR FROM THE ONSET OF JIA. SYSTEMIC JIA, WHICH IS KNOWN FOR HIGH ACTIVITY AND POLYARTICULAR OR GENERALIZED JOINT LESION, WAS LINKED TO SIGNIFICANT PHYSICAL RETARDATION IN ALL CHILDREN WITH SYSTEMIC JIA. LONG-TERM GLUCOCORTICOID ADMINISTRATION, EVEN AT LOW DOSES, ACCENTUATED THE NEGATIVE IMPACT OF JIA ON GROWTH RESULTING IN MARKED GROWTH DELAY OR ITS' TOTAL ARREST. WE HAVE ELABORATED RISK FACTORS FOR SHORT STATURE IN CHILDREN WITH JIA, WHICH SUGGEST THERAPY GUIDELINES, PRESENTED IN THIS ARTICLE.

KEY WORDS: JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS, CHILDREN.

на роста [5, 6], нарушение секреции периферических ростовых факторов, нарушение взаимодействия периферических ростовых факторов с рецепторным аппаратом, активация соматостатинового влияния гипоталамуса [7, 8].

Спонтанный и стимулированный уровень секреции СТГ у детей во многом зависят от дозы и длительности лечения кортикостероидами. Однако, использование преднизолона даже в дозе 0,1 мг/кг массы тела в сут может приводить к нарушению роста у детей [9].

Отставание в росте имеет большое социальное значение. Низкорослость и отличие от сверстников приводит к развитию психологической дезадаптации, депрессии у детей, а в последующем и у взрослых.

Все вышеизложенное явилось основанием для исследования степени влияния факторов заболевания и факторов противоревматической терапии на показатели роста у детей, страдающих ЮРА.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 133 больных с ЮРА в возрасте от 4,6 до 18 лет (табл. 1, 2). Все дети были разделены на две большие группы: 1-я группа — 72 ребёнка, с системными вариантами ЮРА, 2-я — 61 пациент с суставными формами заболевания. В зависимости от наличия или отсутствия перорального приёма преднизолона в каждой группе были выделе-

Таблица 1. Демографическая характеристика больных системными вариантами ЮРА (n = 72)

Показатель	1-я группа (n = 37) рабепразол	2-я группа (n = 34) эзомеразол
Количество больных	48	24
Девочки	34	16
Мальчики	14	8
Возраст на момент исследования, годы (M ± m)	12,34 ± 0,43 (4,6 года — 18 лет)	11,3 ± 0,64 (5 лет — 17 лет)
Длительность заболевания, годы (M ± m)	7,6 ± 0,34 (3,5 года — 14 лет)	5,5 ± 0,37** (3 года — 10 лет)
Возраст дебюта, годы (M ± m)	5 ± 0,38 (9 мес — 12,4 года)	5,9 ± 0,61 (1,5 года — 13 лет)

** p < 0,01

Таблица 2. Демографическая характеристика больных суставными формами ЮРА (n = 61)

Показатель	Подгруппа 2А (больные, получавшие ГК per os)	Подгруппа 2Б (больные, не получавшие ГК per os)
Количество больных	16	45
Девочки	10	22
Мальчики	6	23
Возраст на момент исследования, годы (M ± m)	11,9 ± 0,39 (4,6 года — 16,7 года)	12,5 ± 0,54 (6,4 года — 16,5 года)
Длительность заболевания, годы (M ± m)	6,6 ± 0,73 (3,8 года — 12 лет)	5,56 ± 0,42 (3,4 года — 11,2 года)
Возраст дебюта, годы (M ± m)	6,76 ± 0,84 (9 мес — 12,4 года)	7,0 ± 0,41 (1,3 года — 13,5 года)

** p < 0,001

ны по 2 подгруппы: 1А, 1Б, 2А, 2Б. В подгруппу 1А вошло 48 детей с системными вариантами ЮРА, получавших преднизолон перорально, в подгруппу 1Б — 24 ребёнка с системными вариантами ЮРА, не получавших ГК для перорального приёма. В подгруппу 2А было включено 16 больных суставными формами заболевания, получавших преднизолон перорально, в подгруппу 2Б — 45 пациентов с суставными формами ЮРА, не получавших ГК для перорального приёма. Анализ демографических данных показывает, что практически по всем показателям группы были сопоставимы друг с другом (табл. 1, 2).

Анализ течения заболевания у больных системными вариантами ЮРА показал, что у большинства детей подгруппы 1Б ЮРА начинался менее агрессивно, однако через 1,5 года в связи с неэффективностью проводимой терапии активность заболевания возросла, подгруппы сравнялись друг с другом и стали сопоставимы по всем показателям (табл. 3).

В обеих подгруппах с суставными формами ЮРА более чем у 80% больных процесс протекал с активностью, соответствующей III степени. По основным лабораторным показателям активности, характеру суставного синдрома, количеству активных суставов, две подгруппы детей с суставными формами ЮРА, получавших и не получавших преднизолон перорально, также были сопоставимы друг с другом (табл. 4).

Анализ особенностей процесса роста у обследованных детей проводился во все периоды жизни. При рождении, до начала болезни, в первый год заболевания и за весь период болезни.

У больных, включённых в исследование, был проанализирован семейный анамнез: выявлялись родственники I и II степени родства с нарушениями роста (уменьшение темпов роста, снижение конечного роста) для исключения влияния эндогенных факторов на процессы роста детей. Из исследования исключались дети с некоторыми сопутствующими заболеваниями (некомпенсированный гипотиреоз, первичный гипопитарный нанизм, наследственная патология), приводящими к нарушению роста. По количеству больных с отягощённым по низкорослости семейным анамнезом все группы были сопоставимы друг с другом.

При анализе длины тела данные пересчитывались в показатели SDS (Standart Deviation Score) роста, характеризующие степень отклонения роста ребёнка от среднего роста в популяции для данного хронологического возраста и пола.

$$SDS = (X - X') / SD,$$

где

X — показатель роста у данного ребёнка;

X' — средний рост для данного хронологического возраста и пола;

SD — стандартное отклонение для данного хронологического возраста и пола.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ показателей роста при рождении выявил, что средние значения длины тела при рождении во всех группах больных были в пределах нормы (50,8–51,4 см) и существенно не отличались друг от друга.

До начала настоящего заболевания лишь 5 больных из всех групп имели показатели роста ниже возрастных норм. Однако, эти изменения выходили за рамки лишь двух стандартных отклонений. Таким образом, до начала ЮРА по показателям роста все группы были сопоставимы друг с другом.

В течение первого года болезни снижение темпов роста произошло у 98% больных системным ЮРА, получавших преднизолон (табл. 5). Из них у 46% детей рост полностью прекратился. В подгруппе 1Б снижение темпов роста от-

Таблица 3. Динамика клинических и лабораторных показателей активности у больных системным ЮРА, получавших ГК *per os*. Подгруппа 1А (n = 48)

Показатель	До начала терапии	После начала терапии		
		через 3 мес	через 1,5 года	через 7 лет
Доза ГК, мг/сут (мг/кг/сут) (M ± m)	–	24,32 ± 2,04 (1,5 ± 0,09)	13,5 ± 1,9 (0,72 ± 0,06)	10,22 ± 1,92 (0,34 ± 0,03)
Наличие системных проявлений, % Количество системных проявлений на одного больного (M ± m)	61,7 4,3 ± 0,17	27 2,3 ± 0,01***	100 4,4 ± 0,19	58 2,6 ± 0,1
СОЭ, мм/ч (M ± m) Лейкоциты, ×10 ⁹ /л (M ± m) IgG, мг% (M ± m)	50,1 ± 2,3 21 ± 1,0 1624 ± 39,2	22 ± 2,1*** 11 ± 1,1*** 1794 ± 52,7	58,3 ± 2,0 26 ± 1,2 2940 ± 104,5	42 ± 1,6*** 17 ± 0,9*** 1912 ± 60,2***
Количество активных суставов (M ± m)	12,8 ± 0,58	7,6 ± 0,39***	15,1 ± 0,52	10,2 ± 0,58**
Функциональный класс, % I I + II II + III III + IV	11*** 52 33 4***	65 33 2*** 0	0 31 54 15	2*** 36 54 8

p < 0,01, *p < 0,001.

Таблица 4. Динамика клинических и лабораторных показателей активности у больных суставным ЮРА, получавших ГК *per os*. Подгруппа 2А (n = 16)

Показатель	До начала терапии	После начала терапии		
		через 3 мес	через 1,5 года	через 6 лет
Доза ГК, мг/сут (мг/кг/сут) (M ± m)	–	17,5 ± 2,3 (1,0 ± 0,16)	10,5 ± 1,69 (0,53 ± 0,05)	6,43 ± 0,65 (0,17 ± 0,05)
СОЭ, мм/ч (M ± m) Лейкоциты, ×10 ⁹ /л (M ± m) IgG, мг% (M ± m)	44,2 ± 3,65 12 ± 1,0 1567 ± 107,8	22 ± 2,9*** 9,3 ± 0,9* 1794 ± 118,7	47,1 ± 3,1 13,9 ± 1,1 2896 ± 205,2	39 ± 3,3 12,9 ± 1,2 1812 ± 146***
Количество активных суставов (M ± m)	9,1 ± 1,2	5,3 ± 1,0*	11,8 ± 1,17	8,6 ± 1,09
Функциональный класс, % I I + II II + III III + IV	6*** 57 31 6	50 44 6*** 0	0 37 57 6	0 57 43 0

p < 0,05, *p < 0,001.

Таблица 5. Показатели роста у больных ЮРА, включенных в исследование (n = 133)

Показатель	Подгруппа 1А (больные системным ЮРА, получавшие ГК <i>per os</i> , n = 48)	Подгруппа 1Б (больные системным ЮРА, не получавшие ГК <i>per os</i> , n = 24)	Подгруппа 2А (больные суставным ЮРА, получавшие ГК <i>per os</i> , n = 16)	Подгруппа 2Б (больные суставным ЮРА, не получавшие ГК <i>per os</i> , n = 45)
SDS скорости роста в первый год болезни: • < -2SDS (снижено) – из них 0 см за год (полная остановка) • ≥ -2SDS (норма)	98% 46% 2%	100% 29% 0%	94% 19%***1 6%	76% 4%***2 24%
Средняя скорость роста за всю болезнь, см/год (M ± m)	2,0 ± 0,3*1	2,7 ± 0,2***2	3,2 ± 0,4	4,2 ± 0,3
SDS роста на момент исследования (M ± m) • более и равно (-2) — норма • от (-2) до (-5) • менее и равно (-5)	-2,9 ± 0,39 31% 48% 21%	-1,43 ± 0,27 67% 33% 0%	-2,28 ± 0,44 38% 56% 6%	-0,62 ± 0,27*2 84% 16%***2 0%

*p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001.

¹ — сравнение показателей подгрупп 1А и 2А,

² — сравнение показателей подгрупп 1Б и 2Б.

мечалось в 100% случаев. Однако, в отличие от детей, лечившихся преднизолоном, полная остановка роста наблюдалась лишь у 1/3 пациентов.

Анализ темпов роста у детей с суставными формами ЮРА на первом году болезни показал, что снижение скорости роста произошло у 94% детей, получавших преднизолон, и у 76% пациентов, его не получавших. 19% больных, лечившихся ГК перорально, перестали расти, в то время как в подгруппе 2Б рост прекратился лишь у 4% детей. Почти четверть пациентов, не получавших преднизолон, росли с нормальной скоростью. В подгруппе 2А нормальная скорость роста сохранялась лишь у одного ребёнка (табл. 5). Анализ скорости роста у больных системным ЮРА за весь период болезни показал, что дети, лечившиеся и не лечившиеся преднизолоном, росли медленнее, чем здоровые сверстники. Однако, степень отставания в росте была достоверно разной. Средняя скорость роста у детей, получавших ГК перорально, была достоверно ниже, чем у пациентов, их не получавших (табл. 5).

Скорость роста у детей с суставным ЮРА, не получавших ГК для приёма внутрь, была несколько ниже возрастных норм, но статистически достоверно выше, чем в подгруппе пациентов, получавших преднизолон (табл. 5).

На момент исследования у 1/3 больных системным ЮРА, получавших преднизолон *per os*, и у 2/3 детей, не лечившихся пероральными ГК, показатели роста не выходили за рамки двух стандартных отклонений, т.е. соответствовали средним значениям или значениям несколько ниже средних. У 69% пациентов, принимавших преднизолон, наблюдались нарушения роста разной степени выраженности. У 2/3 из них нарушения колебались от 2 до 5 возрастных интервалов, а у 1/3 — выявлялись тяжёлые патологические изменения антропометрических данных, что соответствовало ≤ -5 SDS роста (коэффициент стандартного отклонения). Такого выраженного отставания в росте в подгруппе детей, не получавших преднизолон не отмечалось (табл. 5). Анализ скорости роста у детей с суставными вариантами ЮРА за весь период болезни показал, что у 84% больных, не лечившихся преднизолоном, показатель роста соответствовал средним значениям или был несколько ниже среднего. Детей с аналогичными значениями роста среди получавших ГК *per os* оказалось в 2 раза меньше (38%). У 62% пациентов с суставным ЮРА, лечившихся преднизолоном, наблюдались нарушения роста. У 56% детей показатели колебались от 2 до 5 стандартных отклонений от средних значений. У 6% больных показатель роста был ниже 5 стандартных отклонений, что свидетельствует о развитии тяжёлого нанизма. В отличие от подгруппы 2А в подгруппе 2Б нарушения роста отмечались лишь в 16% случаев.

Средний коэффициент стандартного отклонения (SDS) роста на момент исследования в подгруппах детей системным и суставным ЮРА, получавших преднизолон (1А и 2А), был статистически достоверно ниже, чем у пациентов, не лечившихся ГК (подгруппы 1Б и 2Б). Это свидетельствует о том, что у детей, не получавших преднизолон, конечный рост к моменту проводимого исследования был достоверно выше, чем у больных, лечившихся ГК для перорального приема (табл. 5).

Сравнительный анализ скорости роста в первый год болезни у пациентов с системным и суставным ЮРА показал, что полная остановка роста в этот период заболевания достоверно чаще отмечалась у больных системным ЮРА, чем у пациентов с суставной формой болезни. На первом году перестали расти 40% детей, страдающих системным ЮРА, и лишь 8% больных с суставными формами заболевания.

Средняя скорость роста за всю болезнь у детей с системным ЮРА, получавших и не получавших преднизолон, была статистически значимо ниже, чем у больных суставными вариантами заболевания (табл. 5). Среди детей с системным ЮРА, не лечившихся преднизолоном, нарушения роста встречались в два раза чаще, чем в аналогичной группе больных с суставными вариантами процесса.

Из 48 больных подгруппы 1А у 36 (75%) детей ЮРА протекал по типу аллергосептического варианта, у 12 (25%) — по типу варианта Стилла (табл. 6). В подгруппе 1Б аллергосептический вариант диагностировался у 8 (33%), вариант Стилла у 16 (67%) больных. Анализ показателей роста у детей с различными системными вариантами ЮРА показал, что как в подгруппе 1А так и в подгруппе 1Б хуже росли дети с вариантом Стилла, у которых, как правило, суставной синдром носит генерализованный характер. У больных с аллергосептическим вариантом ЮРА, у которых суставной синдром чаще протекает по типу олиго- или ограниченно-го полиартрита, показатели роста на момент исследования были выше.

Таблица 6. Зависимость показателей роста от формы заболевания (n = 133)

Форма	Количество больных	SDS роста (M $\pm$ m)
Системный ЮРА:		
аллергосептический вариант	44	-1,8 $\pm$ 0,1***
вариант Стилла	28	-2,74 $\pm$ 0,5
Суставной ЮРА:		
олигоартрикулярный вариант	26	-0,5 $\pm$ 0,1***
полиартрикулярный вариант	35	-1,35 $\pm$ 0,2

*p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001.

У детей с суставным ЮРА, так же как и у пациентов с системными вариантами заболевания, была выявлена зависимость SDS роста от формы заболевания. В подгруппе 2А низкорослость чаще диагностировалась у детей с полиартрикулярной формой процесса. В то время как у пациентов с олигоартрикулярной формой ЮРА показатели роста были нормальные. В подгруппе 2Б также несколько хуже показатели роста были у больных с полиартрикулярным вариантом ЮРА. Для анализа связи между показателями роста и клинико-анамнестическими данными у больных, включённых в исследование, в каждой подгруппе дети были разделены в зависимости от значения коэффициента стандартного отклонения (SDS) роста.

Анализ зависимости показателей роста от возраста дебюта заболевания выявил, что возраст дебюта заболевания значимо влиял на выраженность низкорослости. У детей с нанизмом заболевание дебютировало достоверно раньше, чем у больных со средними показателями роста (табл. 7).

Нами была выявлена прямая корреляция между длительностью заболевания и степенью нарушения процесса роста. Наиболее выражено было нарушение роста (SDS роста ≤ -5) у детей с длительно текущим ревматоидным артритом. Средняя длительность заболевания у этих пациентов была статистически достоверно больше, чем у больных с менее значимыми отклонениями в росте (табл. 7).

Выявлена прямая зависимость показателей роста от средней активности процесса за весь период болезни (табл. 7). У детей с низкими показателями SDS роста заболевание протекало более агрессивно, активность соответствовала 2–3 степени. В то время как у больных со значениями роста в пределах двух стандартных отклонений средняя активность заболевания была меньше в

Таблица 7. Неблагоприятные факторы болезни, способствующие развитию низкорослости (n = 133) (M ± m)

Факторы	Средний рост (n = 75)	Нанизм (n = 47)	Тяжёлый нанизм (n = 11)
Возраст дебюта, годы	6,26 ± 0,74	4,55 ± 0,4	3,25 ± 0,3**
Длительность болезни, годы	5,3 ± 0,8***	7,1 ± 0,4***	10,95 ± 0,5
Активность заболевания, степень	1,8 ± 0,1***	2,75 ± 0,05	2,92 ± 0,11

p < 0,01, *p < 0,001.

1,5 раза (табл. 5). Таким образом, установлено, что чем агрессивней протекало заболевание, тем более выражено было нарушение процесса роста.

Показатели роста у больных ЮРА также зависели и от проводимой терапии. У детей с тяжёлыми нарушениями роста (SDS роста ≤ -5) количество внутрисуставных инъекций ГК в год было статистически достоверно больше, чем у больных с менее выраженными отклонениями в росте (табл. 9). Большое значение также имела и длительность проведения локальной терапии. У детей с SDS роста ≤ -5 на момент исследования терапия ГК проводилась достоверно дольше, чем у больных с менее выраженными нарушениями роста.

Большинству пациентов в разные сроки болезни назначалась иммуносупрессивная терапия. Анализ сроков назначения иммунодепрессантов показал, что у детей с тяжёлой низкорослостью (SDS роста ≤ -5) иммуносупрессивная терапия была начата в среднем через 8,1 ± 0,9 года от начала болезни. В течение всего этого времени дети с системным ЮРА получали ГК перорально, НПВП и ГК внутрисуставно. У больных с менее выраженными нарушениями роста (SDS роста ≥ -2; и SDS роста от (-2) до (-5)) иммунодепрессанты были назначены существенно раньше, чем пациентам с тяжёлым нанизмом (табл. 9). Таким образом, полученные результаты показали, что чем позднее были назначены иммунодепрессанты, тем более выражено было нарушение роста у больных системным ЮРА. Это может быть связано со способностью иммунодепрессантов зна-

чительно подавлять активность заболевания, что в свою очередь ведёт к восстановлению темпов роста детей.

Анализ влияния пероральной терапии ГК на процесс роста у больных системным и суставным ЮРА обнаружил, что наиболее тяжёлые нарушения роста (SDS роста ≤ -5) наблюдались у детей с ранним назначением ГК для орального приёма. У этих больных преднизолон был назначен статистически достоверно раньше, чем у детей с менее выраженными патологическими отклонениями в росте, различия статистически значимы.

Оказалось, что детям с тяжёлым нанизмом назначались более высокие дозы преднизолона, чем больным с менее выраженными изменениями (p < 0,001) (табл. 8). Выраженное нарушение роста вызывало применение преднизолона в дозах выше 0,8 мг/кг/сут. Назначение ГК для орального приема в дозах более 2 мг/кг/сут приводило к развитию тяжелейшего нанизма и необратимым последствиям.

Длительность лечения преднизолоном в максимальной дозе у всех детей была различной. У детей с нормальными ростовыми показателями в среднем через 0,3 года от назначения преднизолона начинали снижение его дозы. У пациентов со средневывраженной и тяжёлой низкорослостью средняя длительность лечения преднизолоном в максимальной дозе была статистически достоверно выше, чем у детей с нормальными показателями (табл. 8). Таким образом, длительное применение (более 1 года) преднизолона в высоких дозах значительно ухудшало показатели конечного роста ребёнка.

Таблица 8. Неблагоприятные факторы терапии глюкокортикоидами, способствующие развитию низкорослости (n = 64) (M ± m)

Факторы	Средний рост (n = 21)	Нанизм (n = 32)	Тяжёлый нанизм (n = 11)
Максимальная доза преднизолона, мг/кг/с	0,8 ± 0,1***	1,5 ± 0,1***	2,3 ± 0,34
Длительность лечения преднизолоном в максимальной дозе, годы	0,3 ± 0,06***	0,9 ± 0,1***	2,02 ± 0,3
Тактика терапии (повторные назначения или повышение дозы преднизолона), %	0%	12,5%	70%
Длительность терапии ГК <i>per os</i> , годы	3,3 ± 0,5***	4,6 ± 0,4***	9,1 ± 1,1
Средняя доза преднизолона, мг/кг/с	0,3 ± 0,05***	0,57 ± 0,04	0,74 ± 0,07
Возраст отмены преднизолона, годы	10,1 ± 0,3	8,8 ± 0,2***	13,8 ± 0,5

***p < 0,001.

Таблица 9. Неблагоприятные факторы терапии, способствующие развитию низкорослости (n = 133) (M ± m)

Факторы	Средний рост (n = 75)	Нанизм (n = 47)	Тяжёлый нанизм (n = 11)
Количество внутрисуставных инъекций в год	16,1 ± 1,5***	17,0 ± 0,4***	30,3 ± 4,5
Длительность внутрисуставных инъекций, годы	4,79 ± 0,5***	5,78 ± 0,4***	9,2 ± 0,57
Срок назначения иммунодепрессантов, год болезни	2,79 ± 0,6***	4,17 ± 0,4***	8,1 ± 0,9

***p < 0,001.

В среднем, через 9 мес от начала терапии в подгруппе 1А и через 4,7 мес в подгруппе 2А начиналось снижение дозы преднизолона. На этом фоне у большинства больных вновь нарастала активность заболевания, что служило основанием для повторного назначения или повышения дозы пероральных ГК. Среди больных суставным ЮРА таких детей не было. В подгруппе 1А было 10 больных, у которых были повторные назначения или неоднократные повышения доз ГК для орального приёма. Необходимо отметить, что у всех этих больных отмечалась низкорослость. Более выраженные изменения в значениях коэффициента стандартного отклонения (SDS) роста наблюдались у 7 из них (70% больных с SDS роста ≤ -5). Среди пациентов с менее выраженными нарушениями роста детей с такой тактикой лечения преднизолоном было всего 12,5%. Таким образом, повторные назначения или неоднократные повышения доз ГК для орального приёма очень важный фактор, отрицательно влияющий на рост детей, включенных в исследование. Следовательно, следует избегать изменения дозового режима преднизолона в большую сторону.

Анализ влияния длительности терапии ГК для орального приёма на показатели роста детей выявил, что большая продолжительность применения преднизолона была у детей с выраженной низкорослостью. У больных с нормальными показателями роста срок использования ГК для орального приёма был достоверно короче, чем у детей с более выраженными патологическими отклонениями в росте (табл. 8). Таким образом, чем дольше больные получали ГК для орального приёма, тем более выражены были изменения в росте.

Длительная терапия ГК для орального приёма использовалась в разных дозовых режимах. У больных с нормальным ростом средняя доза преднизолона (мг/кг/с) за весь период лечения ГК была достоверно ниже, чем у детей с умеренными и выраженными нарушениями роста (табл. 8). Полученные результаты свидетельствуют о взаимосвязи между средней дозой преднизолона и степенью нарушения роста. Чем выше была средняя доза ГК для орального приёма, тем более были выражены изменения в показателях роста у больных, включённых в исследование. Применение преднизолона в средней дозе выше 0,3 мг/кг/год как для больных системным, так и суставным ЮРА, приводит к выраженному торможению роста.

Положительный эффект лечения иммунодепрессантами позволил начать снижение дозы преднизолона вплоть до его полной отмены. Преднизолон был отменен 44% боль-

ных системным и 50% — суставным ЮРА. Средний возраст ко времени отмены преднизолона составил 10 лет. До наступления пубертатного периода ГК были отменены 11 детям.

У детей с менее выраженными нарушениями роста преднизолон отменялся достоверно раньше, чем у больных с SDS роста ≥ -2 и умеренной низкорослостью (табл. 8). У детей с выраженными нарушениями роста преднизолон был отменен после наступления пубертатного периода. Из этого следует, что в период ростового скачка дети продолжали получать преднизолон, который тормозил процесс роста. Таким образом, можно сделать закономерный вывод, что ГК для орального приёма необходимо отменить до наступления пубертатного периода, не позже 10 лет.

ВЫВОДЫ

1. Ювенильный ревматоидный артрит тормозит рост у всех детей уже на первом году болезни. Наиболее выражено торможение роста как у больных системным, так и суставным ЮРА, при вариантах, характеризующихся полиартикулярным и генерализованным суставным синдромом и высокой активностью процесса.

2. Длительное лечение ГК для орального приёма даже в низких дозах явно усугубляет негативное влияние самого заболевания на процесс роста и вызывает его полную остановку или резкое замедление темпов у 97% обследованных больных. Об этом свидетельствует тот факт, что при одинаковой активности ЮРА величина отставания в росте от сверстников у больных, получавших преднизолон, была более чем в 2 раза больше, чем у больных, не получавших преднизолон.

3. Ранний дебют (до 7-летнего возраста) по типу системного или суставного ЮРА с полиартикулярным или генерализованным суставным синдромом, высокая активность процесса, длительное течение заболевания (более 6 лет), раннее назначение преднизолона в максимальных и средних дозах (до 5-летнего возраста), длительное лечение преднизолоном в любых дозах (более 3 лет), повторное назначение преднизолона или повышение его дозы, поздняя отмена преднизолона (после 10-летнего возраста), многократное внутрисуставное введение глюкокортикоидов, позднее назначение иммунодепрессантов (после 3 лет от начала болезни) являются факторами риска низкорослости у больных ЮРА.

4. Риск развития низкорослости должен учитываться при выборе терапии у детей с ЮРА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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. — P. 87–92.
2. Neeck G., Michels H. Endocrine aspects of paediatric rheumatic diseases. // Bailliere's Clinical Rheumatology. — 1996. — № 2. — P. 349–363.
3. 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. — V. 47, № 1. — P. 46–49.
4. 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. — V. 1, № 11. — P. 933–941.
5. 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. — V. 80, № 1. — P. 122–29.
6. Mehls O., Tonschoff B., Kovacs G. et al. Interaction between glucocorticoids and growth hormone // Acta. Paediatr. Scand. — Suppl. — 1993. — V. 388, № 2. — P. 77–82.
7. Swolin D., Brantsing C., Matejka G. et al. Cortisol decreases IGF-1 m-RNA level in human osteoblasts-like cells // J. Endocrinol. — 1996. — V. 149, № 3. — P. 397–403.
8. 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. — V. 136, № 2. — P. 209–217.
9. Avioli L.V. Glucocorticoid effects on statural growth // Br. J. Rheumatol. — 1993. — V. 32. — Suppl. 1.2. — P. 27–30.
10. Алексеева Е.И. Принципы патогенетической терапии тяжёлых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита // Автореферат дис. ... докт. мед. наук. — М., 2002. — 48 с.