

ПРОБЛЕМА НАРУШЕНИЯ РОСТА У БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ АРТРИТОМ

*А.Н. Шаповаленко, И.П. Никишина, А.А. Шарова **

ГУ Институт ревматологии РАМН

**Эндокринологический научный центр РАМН, Москва*

Нарушение роста является одной из важных медико-социальных проблем, решению которой в последние годы уделяется много внимания учеными разных стран мира и разных специальностей. Кроме первичной эндокринной патологии, задержку роста могут вызвать и тяжелые хронические соматические заболевания, в том числе ревматические, и особенно ювенильные артриты.

Начало ревматического заболевания (РЗ) в раннем детстве в силу физиологических особенностей ребенка существенно влияет на патогенез, клинические проявления заболевания, а как следствие — на исходы патологического процесса. Ювенильный артрит (ЮА) характеризуется локальной и генерализованной задержкой роста, а также развитием околоуставного остеопороза и позднее — генерализованной деминерализации костей, что способствует увеличению частоты переломов костей [52]. С одной стороны, ЮА, особенно его системные и полиартикулярные варианты, является серьезным заболеванием, которое часто протекает очень тяжело, чревато развитием жизнеугрожающих состояний и значительной функциональной недостаточностью. С другой стороны, детский возраст имеет возможности для компенсации и репарации, и ко взрослому периоду многие пациенты адаптируются к своим функциональным возможностям. Успехи реконструктивной ревмоортопедии, все более широкое внедрение эндопротезирования суставов позволяют в значительной мере скорректировать печальные итоги тяжелого инвалидизирующего заболевания взрослого пациента. Единственным осложнением ЮА, которое не может быть устранено во взрослом состоянии не только при современном развитии науки, но и в ближайшей перспективе является низкорослость. К сожалению, возможность коррекции нарушения роста реальна только в детском возрасте, до наступления полового созревания и до закрытия эпифизарных ростковых зон костей. В этой связи особую значимость приобретает совершенствование знаний о механизмах нарушения роста у детей с ЮА, методах его предупреждения и возможностях применения рост-стимулирующей терапии.

Физиология роста в различные возрастные периоды

Рост — это сложный физиологический процесс, который обеспечивается состоянием эндокринной системы, главным образом функцией гипоталамо-гипофизарной оси, и действием широкого спектра биологически активных веществ — гормонов, факторов роста, цитокинов и др., чувствительностью клеточных рецепторов и т.д. [1].

Рост ребенка регулируется двумя механизмами, первый — паракринный, определяемый поступлением в организм питательных ингредиентов и активностью тканевых факторов роста, второй — эндокринный, зависящий от гормона роста (ГР). Чем старше становится ребенок, тем большее значение приобретают эндокринные факторы. На первом году жизни сохраняется высокая скорость роста, которая, однако, экспоненциально замедляется. Факторы, влияющие на рост в течение первого года жизни, до конца не выяснены. В первые 2 года жизни рост ребенка в основном зависит от внешних факторов (питание, режим, качество ухода). Эндокринную регуляцию роста в этот период осуществляют тиреоидные гормоны, играющие важную роль в регуляции синтеза и секреции ГР. Быстрое замедление скорости роста начинается с 2-3 лет. С этого возраста и до начала пубертатного периода практически единственным фактором, влияющим на рост, становится ГР. Скорость роста в это время составляет в среднем 5–7 см в год. В возрасте 6–8 лет у большинства детей отмечается незначительное ускорение роста; предполагается, что это связано с усилением секреции надпочечниковых андрогенов [2]. В пубертатный период возрастает роль половых стероидов, которые оказывают значительное влияние на секрецию ГР, обеспечивая ускорение роста, именуемое пубертатным ростовым скачком. Ускоряя закрытие зон роста, половые гормоны определяют окончательный рост человека [2].

До начала пубертата разницы между характером роста мальчиков и девочек практически нет. С наступлением полового созревания становится заметным половой диморфизм. Ускорение роста у девочек начинается приблизительно в 11 лет, и к 12 годам приходится максимум скорости роста, составляющий в среднем 8,3 см в год. В этот же возрастной период мальчики растут в среднем на 5

см в год. С 13 лет темпы роста девочек постепенно замедляются. Ускорение роста у мальчиков начинается в возрасте между 13-15 годами. В течение этого времени рост увеличивается на 20-25 см, 10 из которых приходится на год наибольшего его ускорения [3].

При достижении максимума роста его скорость, как у мальчиков, так и у девочек замедляется до 1-2 см в год. В дальнейшем рост прекращается, что связано с закрытием зон роста длинных трубчатых костей. Установлено, что у обоих полов этот процесс обеспечивается эстрогенами. Следовательно, чем раньше наступает половое созревание, и чем активнее оно протекает, тем ниже показатели конечного роста у ребенка [3].

Роль соматотропного гормона в процессе роста

Итак, в обеспечении нормального роста детей важна роль эндокринной системы в целом, синтез и секреция многих гормонов по отдельности, однако ведущее значение принадлежит ГР, который стимулирует продольный рост костей, являющийся следствием эндохондральной оссификации.

ГР, или соматотропный гормон (СТГ) человека, представляет собой белок, состоящий из 191 аминокислотного остатка. Синтез и секреция СТГ регулируются релизинг-фактором гормона роста и релизинг-ингибирующим гормоном — соматостатином, которые действуют через систему протеинкиназы, контролирующей транскрипцию гена ГР и его высвобождение. В свою очередь, транскрипция гена ГР и его высвобождение ингибируются одним из продуктов его метаболизма, инсулиноподобным фактором роста-1 (ИФР-1) [5]. Попадая в кровоток, ГР связывается со своими рецепторами в печени и в других тканях. В печени он стимулирует выработку ИФР-1, который выделяется в кровоток и необходим для дифференцировки и клонального развития хондроцитов, особенно в эпифизарных ростовых пластинках. Помимо этого при участии ИФР-1 реализуется механизм отрицательной обратной связи секреции ГР [5]. ГР секретируется гипофизом на протяжении всей жизни человека, достигая своего пика в период полового созревания, после которого его секреция неуклонно понижается. Известно, что секреция ГР 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].

Причины нарушения роста при ЮА и пути его коррекции

Механизм развития низкорослости при ЮА сложен. Раннее начало заболевания в критические периоды детства может привести в дальнейшем к торможению и постоянному отставанию в росте; дебют болезни в более поздние сроки влечет за собой замедление темпов роста, тогда как рост является

одним из важнейших параметров физического здоровья, функционального статуса и качества жизни детей. Низкий рост оказывает значительное влияние на психологический статус ребенка и нередко приводит к дезадаптации, особенно подростков (А. Prader, 1886). В последние годы большой интерес ученых, как ревматологов, так и эндокринологов, направлен на изучение нарушений роста — регулирующей системы у детей с различными РЗ. Согласно многочисленным данным литературы, нарушение роста является одной из наиболее часто встречающихся проблем у детей с ЮА, особенно у тех из них, кто вынужден в течение многих лет получать глюкокортикоидную (ГК) терапию [49,50,51]. Причины нарушения роста при ЮА многообразны. Несомненно влияние на рост и физическое развитие ребенка конституционально-генетических факторов, которые не всегда учитываются при анализе причин низкорослости у детей с хронической соматической патологией, в том числе ЮА.

Патогенетические механизмы ЮА, оказывающие влияние на рост-стимулирующую систему

Предполагают, что нейроэндокринные и иммунологические механизмы тесно взаимосвязаны в патогенезе РЗ. Исследования, проводившиеся у взрослых пациентов с РА и синдромом Стилла взрослых, показали, что у них происходит значительное повышение уровней пролактина в сыворотке крови, в то время как уровень кортизола снижен и продолжает снижаться при сохранении активности иммуновоспалительного процесса. Таким образом, пролактин обладает отчетливым провоспалительным потенциалом. Роль нейроэндокринных взаимодействий у детей с хроническими РЗ была изучена в значительно меньшей степени, чем у взрослых. Данные, которые имеются в настоящее время, дают основание полагать, что нейроэндокринные механизмы вовлечены в патологический процесс некоторых РЗ, таких как ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА), ювенильный хронический артрит (ЮХА), ювенильный анкилозирующий спондилоартрит (ЮАС) [10,32,36]. У детей наибольшее число исследований связано с изучением пролактина. Нормальный уровень пролактина наблюдался у детей с ЮРА, большинство из которых находились в неактивной стадии; более высокие уровни отмечены у детей в периоды обострений и у имеющих поражение глаз. Тенденция к повышению уровня пролактина была обнаружена у детей с системной формой ЮРА. Высокий уровень пролактина имелся у всех пациентов с активным ЮАС.

Ограниченные сведения имеются относительно уровня кортизола у детей.

Предполагается наличие его дефицита при ЮРА, по аналогии с исследованиями, проведенными у взрослых больных РА. Считается, что у детей с ЮРА имеет место провоспалительный гормональный статус.

Задержка роста наблюдается не только при «классическом» ЮРА, почти всегда приводящем к низкорослости, в отличие от ЮА в целом. Низкорослость также весьма часто встречается при различных вариантах ЮХА. Результаты исследований ряда авторов показали, что при манифестации ЮАС в подростковом возрасте рост ребенка прекращается, несмотря на усиленный выброс СТГ в этот период [31, 34]. Это свидетельствует о том, что активность самого заболевания негативно влияет на процесс роста.

С мнением ученых, убежденных в том, что ведущую роль в задержке роста пациентов с ЮХА играет именно само заболевание, а не противоревматическая терапия, в частности ГК, можно согласиться, поскольку еще в 1932 г. обсуждалась проблема роста, когда ГК были не известны и лечение ими еще не применялось.

Задержка роста при ЮА возникает из-за нарушения функционирования нейроэндокринной оси, даже при отсутствии дефицита ГР, т.к. происходит снижение концентрации в сыворотке крови его посредника – ИРФ1. Среди причин этого феномена обсуждаются нечувствительность рецепторов к ИРФ 1, а также влияние провоспалительных цитокинов, что требует дальнейшего изучения [25,59].

Иммунопатологические механизмы, лежащие в основе воспаления, при ЮА находятся в тесном взаимодействии с рост-регулирующей системой в организме ребенка. Имеются данные о непосредственном влиянии интерлейкина 6 (ИЛ6), являющегося одним из ведущих провоспалительных цитокинов при ЮА, на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему.

Оказалось, что пациенты с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), находящиеся в длительной ремиссии, имели лучший нутритивный статус, чем здоровые люди [22,23]. Ряд ученых, оценивая потребление калорий и антропометрические данные детей с олигоартикулярной и полиартикулярной формами ЮРА, показали, что различий в потребляемых белках, жирах и углеводах в этих группах нет. Низкий рост наблюдался в обеих группах, в то время как истощение или ожирение отмечалось у детей с полиартикулярной формой ЮРА. Таким образом, у пациентов с ЮРА, особенно с полиартритом, значительное нарушение роста и изменение пищевого статуса, вероятно, может усугубляться вследствие неадекватного потребления калорий, в то время как в течение болезни происходит увеличение потребности калорий и различных питательных веществ [12].

Итальянскими учеными были изучены рост и скорость роста у 58 пациентов с ЮРА, длительностью заболевания $4,9 \pm 2,8$ года, которые никогда не получали ГК. Авторы отметили, что у детей с системной и полиартикулярной формами ЮРА существенное отрицательное влияние на рост ока-

зывала продолжительность болезни и число обострений. Также было показано, что пациенты с функциональной недостаточностью I степени имели меньшую задержку роста, чем больные с функциональной недостаточностью II степени. Задержка роста при системной и полиартикулярной формах ЮРА, отмеченная в период пубертатного возраста, была значительно больше, чем в предпубертатный период ($p = 0,02$). Все это подтверждает данные других исследователей, свидетельствующие о том, что большая продолжительность болезни, высокая степень функциональной недостаточности и возраст полового созревания являются факторами риска задержки роста при системном и полиартикулярном ЮРА [37].

Терапия глюкокортикоидами и задержка роста у больных ЮА

Установлено, что в числе главных причин в патогенезе задержки роста находится прием ГК препаратов (D. Simon и соавт. 2002). ГК применяются в медицине уже в течение полувека, они до сих пор остаются самыми мощными из существующих противовоспалительных препаратов. Однако в процессе клинического применения ГК очень скоро стало очевидным, что лечение этими препаратами, несмотря на высокую эффективность, ассоциируется с широким спектром тяжелых побочных эффектов (задержка роста, генерализованный остеопороз, атрофия коры надпочечников), что существенно ограничивает их использование в клинической, особенно детской практике. Лишь в последние годы были проведены дополнительные клинические испытания, позволившие разработать более строгие показания к применению ГК в ревматологии и схемы лечения [4]. Известно, что по влиянию на обменные процессы в организме ГК являются антагонистами ГР. Они оказывают двойной эффект на соматотропную функцию гипофиза: кратковременный быстрый потенцирующий и отсроченный длительный ингибирующий. Стимулирующее действие ГК на соматотропную функцию гипофиза связано со снижением выброса соматостатина [35]. Длительность и степень стимулирующего влияния ГК на секрецию ГР до сих пор остаются спорным вопросом. Ряд авторов считают, что секреция ГР под влиянием ГК меняется незначительно [36,37,38], нарушение роста связано, в основном, с прямым ингибирующим эффектом ГК на кость и соединительную ткань. Вместе с тем немногочисленные данные литературы свидетельствуют о том, что прием низких доз ГК у некоторых больных может вызвать усиление роста вследствие подавления воспалительной активности заболевания. Исследования, проводившиеся в нашей стране, убеждают в том, что низкие поддерживающие дозы ГК практически не оказывают влияния на рост ребенка [54]. Напротив, другими авторами, анализировавшими особенности роста у пациен-

тов, длительно страдающих ЮА, получающих и не получающих ГК, установлено, что длительный прием даже низких доз ГК оказывает негативное влияние на рост ребенка, вызывая его замедление или полную остановку [55]. Отрицательное влияние ГК на конечный рост обусловлено непосредственным действием на хрящевую ткань, так как они ингибируют митотическую активность хондроцитов и синтез коллагена [49]. В последнее время ведутся споры, оказывает ли при этом влияние доза, длительность приема и характер используемой ГК-терапии. В одних исследованиях показано, что ежедневный прием ГК останавливает рост детей, который может восстанавливаться при переходе на альтернирующую схему [35,40]. С другой стороны, многие авторы считают, что альтернирующая схема приема ГК несколько уменьшает, но не снимает полностью их отрицательное действие на рост ребенка [34]. Установлено, что ГК не только отрицательно влияют на рост кости в длину, но и значительно нарушают костный метаболизм, приводя к развитию остеопороза, что обусловлено угнетением функции остеобластов, а также стимуляцией активности остеокластов и их предшественников [51], снижением абсорбции кальция в кишечнике. Есть данные о том, что доза ГК 0,15 мг/кг способствует снижению костной массы [41]. При ретроспективном анализе состояния детей, получающих ГК по поводу ЮРА, было установлено, что суточная доза преднизолона в группе детей, перенесших переломы позвоночника, была в среднем в 2,3 раза выше, чем у остальных. Дети, получающие менее 5 мг преднизолона в сутки, не имели переломов [41].

Немногочисленные данные литературы свидетельствуют о том, что доза преднизолона даже 2,5–5,0 мг/сут может значительно нарушать рост ребенка. Отмечены прямые взаимоотношения между используемой дозой ГК и ростом. Много факторов, таких как активность процесса, пол, ежедневная противовоспалительная терапия, этнические особенности и скорость роста пациента до заболевания, должны учитываться при оценке влияния на рост ГК — терапии. Хотя последняя необходима некоторым пациентам, особенно с ЮХА, не все из них хорошо переносят гормональное лечение. В настоящее время все чаще используются новые поколения ГК, которые оказывают меньшее побочное действие на растущего ребенка [3].

М. Garcia-Consuegra с соавт., ретроспективно и проспективно обследовав 91 пациента с ЮИА, длительною заболеванием от 1 года и более, отметили, что у всех больных терапия ГК находилась в числе многих факторов, способствующих задержке роста, в ряду которых — высокая активность болезни, нутритивный статус, изменения минеральной плотности костной ткани (МПКТ), а также более раннее начало болезни [12].

Исследование секреции СТГ у детей, длительно

находящихся на терапии ГК по поводу различных соматических заболеваний неэндокринной природы, в настоящее время вызывает большой интерес ученых многих стран мира [10].

Некоторые отмечают, что непрерывная ГК — терапия больных ЮРА длительною меньше года практически не влияет на конечный рост пациентов, однако длительное системное лечение ГК, (в течение года и более) может вести к выраженной, необратимой задержке роста ребенка [46].

В 2002 г. ученые из Норвегии изучили рост и нутритивный статус 132 женщин и 82 мужчин в возрасте 20 лет и старше, страдавших с детства ЮИА в течение 15 и более лет. Было отмечено, что при отсутствии различий в росте или индексе массы тела (ИМТ) между пациентами и здоровыми людьми, женщины с системной формой ЮИА имели значительно меньший индекс массы тела (ИМТ) по сравнению с теми, кто страдал пауциартикулярной формой ЮИА. Причем женщины, которые получали или получают ГК, имели значительно более низкий вес, рост и ИМТ по сравнению с пациентами, которые никогда не использовали в лечении ГК.

Несмотря на то, что давно известно и неоспоримо отрицательное влияние ГК на рост, имеются данные литературы, указывающие на то, что они не являются ключевым механизмом в развитии низкорослости у детей с ЮА, и отрицательное влияние ГК реализуется не напрямую, а опосредованно, через другие патогенетические механизмы. Задержка роста в результате ГК — терапии может быть обусловлена угнетением активности ИРФ1 [44], нарушением синтеза коллагена I типа [45], а также явиться следствием подавления выброса СТГ [46]. Но эти данные противоречат результатам исследования других ученых, определявших концентрацию ИРФ1 у 23 детей с ЮХА параллельно с оценкой их антропометрических параметров. В данном исследовании [47] была отмечена значительная задержка физического развития по сравнению со здоровыми сверстниками, которая была напрямую связана с большой продолжительностью болезни и не зависела от лечения ГК, то есть влияние самой болезни явилось главным фактором в задержке роста. Восемь детей имели низкий уровень ИРФ1, причем этот уровень больше зависел от сниженного веса, а не от роста пациента. Спонтанная секреция ГР была определена у 10 пациентов, включая 7 с низким ИРФ1, и оказалась на нормальном уровне. Высказано предположение, что низкие концентрации ИРФ1, вероятно, могут быть связаны с внешними факторами, особенно пищевыми [22].

ГК вызывают множество побочных эффектов, которые возникают при длительном использовании этих мощных противовоспалительных препаратов. Показано, что ГК тормозят выброс и эффекты ГР в точках его действия, следовательно, они являются функциональными антагонистами ГР. Когда ГК

назначаются растущим детям, основным побочным эффектом такого лечения может стать существенное подавление линейного роста.

Большое внимание в ряде работ отечественных авторов уделяется сравнительному анализу особенностей роста у детей, длительно страдающих ЮА, получающих и не получающих ГК, однако полученные разными исследователями данные весьма противоречивы. Одни исследователи [55] сопоставляли показатели роста между больными системным и полиартикулярным вариантами по сравнению с олигоартикулярными формами, хотя вполне предсказуемо, что пациенты первой группы будут иметь более низкие ростовые показатели вследствие, как из-за тяжести самого заболевания, так и необходимой в данном случае системной ГК терапии, чего нет при олигоартикулярной форме.

Напротив, другие авторы [26,27] показывают, что задержка линейного роста происходит лишь у некоторых детей с ЮРА. Пациенты с пауциартикулярным и РФ-негативным полиартикулярным вариантами заболевания могут иметь рост, соответствующий здоровым детям. В то время как дети с РФ-позитивным полиартикулярным и системным вариантами ЮРА имеют значительное нарушение роста, которое поддерживается активностью заболевания [26,27]. В этих исследованиях, оценивая линейный и конечный рост у 24 пациентов, получавших ГК в детстве для лечения системного ЮИА, отметили, что в период проведения ГК — терапии, средняя (Standart Deviation Score) SDS роста составляла $-2,7 \pm 1,5$ и положительно коррелировала с продолжительностью этого лечения ($p < 0,01$). После прекращения ГК-терапии у 17 пациентов (70 %) отмечен ростовой скачок, а у 7 (30 %) больных сохранялся медленный линейный рост. Конечный рост был значительно больше у пациентов с ростовым скачком после отмены ГК ($-1,5 \pm 1,6$ против $-3,6 \pm 1,2$ SDS). Тем не менее 87 % лиц этой группы имели конечный рост ниже их целевого роста. Эти данные показывают, что хроническое воспаление и ГК терапия могут неблагоприятно влиять на рост пациентов с ЮИА, и что конечный рост может зависеть и от выраженности задержки роста в течение активной стадии болезни, и от линейного роста в стадии ремиссии.

Ученые Италии, занимаясь изучением роста и скорости роста детей с ЮХА в предпубертатном периоде, оценивали показатели роста ко времени постановки диагноза и затем ежегодно в течение лечения на протяжении 4 лет. Было показано, что в течение года до заболевания дети с хроническим артритом росли быстрее и были более высокие, чем их здоровые сверстники. В течение первого года лечения скорость их роста снижалась, в среднем SDS роста была от $+0,63$ до $-0,52$, но за время дальнейшего наблюдения SDS роста вернулось к уровню до лечения и составило $+0,53$ после четырех лет

болезни. На рост влиял больше полиартикулярный вариант ЮХА, чем пауциартрит. Совокупная доза ГК не оказывала достоверного существенного влияния на рост [48].

Японские авторы, изучая влияние ГК на рост детей с ЮХА, отметили их отрицательное действие на МПКТ: пациенты, получавшие ГК, имели более выраженное нарушение костного метаболизма по сравнению с больными, не использовавшими ГК. Делается вывод, что больший риск деминерализации костной ткани имеет именно эта группа больных. [29]

Развитие остеопороза при ЮА обусловлено не только приемом ГК, но и связано с активностью воспалительного процесса, со степенью выраженности задержки роста; отмечены также корреляции с биохимическими маркерами острого воспаления. Нарушение роста кости в сочетании с повышенным уровнем остеокальцина может быть связано с действием ГК [40].

Изучая факторы риска развития низкорослости, большинство ученых сходятся в том, что дети с ЮРА, никогда не получающие ГК, также могут иметь задержку роста, которую связывают с формой заболевания, продолжительностью болезни, а также с количеством обострений в год. Также было отмечено, что пациенты с меньшей степенью функциональных нарушений (ФН1) меньше отстают в росте, чем имеющие ФН2. Но уже в 1956 г. В.М. Ansell и E.G.L. Bywaters впервые показали, что на нарушение роста при ЮРА оказывает влияние не только заболевание, но и ГК-терапия [13]. Было продемонстрировано, что на рост и развитие костей у 119 детей до 14 лет, страдавших ЮРА более 1 года, негативное влияние оказывала активность заболевания, усугубленная приемом ГК. Отмечено, что в период ремиссии у детей младшего возраста, получавших ГК, в случае сохраненных зон роста наблюдался ускоренный рост, чего не было у пациентов с длительно сохраняющейся активностью заболевания [48].

Локальное нарушение роста

При ЮХА кроме общей задержки роста возможно и его локальное нарушение. Локальное нарушение роста возникает, прежде всего, в области пораженных суставов и, во вторую очередь, в результате функциональных нарушений. Отдельные суставы реагируют на воспаление в определенной зависимости от возраста. У детей младшего возраста сначала преобладает воспалительная стимуляция роста, это ведет к ускорению окостенения запястья и лодыжки, а также к увеличению роста в коленных суставах, пальцах кистей и стоп. При дальнейшем течении заболевания, а также у подростков, преобладают укорочение костей и замедление роста. Раннее закрытие зон роста костей, наблюдаемое, например, в кистях и стопах, а также в дистальных отделах конечностей, может вести к наруше-

нию роста в этих суставах. Эти нарушения более выражены у детей с ранним началом заболевания. Вторичное нарушение роста обычно обусловлено недостаточным функционированием суставов.

Несмотря на то, что задержка роста у детей с ЮХА является хорошо известной проблемой, до настоящего времени нет систематизированных данных о том, в какой степени на нарушение физического развития ребенка влияет вариант заболевания, возраст начала болезни, активность патологического процесса. Не установлено, какие механизмы: системные или локальные трофические нарушения костно-хрящевых структур, преждевременное закрытие эпифизарных зон роста или другие — преобладают в патогенезе низкорослости.

Возможность использования рекомбинантного гормона роста для коррекции низкорослости у детей с ЮА

Возможность использования рекомбинантного гормона роста (р-ГР) при задержке роста у детей с ЮХА является достаточно дискуссионным вопросом, поскольку СТГ не только стимулирует линейный рост, но и обладает различными метаболическими и иммуномодулирующими свойствами. Побочные эффекты комбинированной терапии ГК и р-ГР у детей со стероид-зависимыми заболеваниями, к которым относится ЮХА, включают нарушение углеводного обмена, стимуляцию обострений заболеваний, повышение онкологического риска. Потенциальный провоспалительный эффект СТГ теоретически обуславливает высокую вероятность обострения основного заболевания. Однако среди имеющихся данных о пациентах, участвовавших в этих исследованиях, обострений заболевания под воздействием ГР не отмечалось.

Кроме того, СТГ по своему механизму действия способен стимулировать не только остеосинтез, но и костную резорбцию, что создает опасность усиления деструктивных процессов в суставах. Основное позитивное свойство ГР — его стимулирующее влияние на белковый обмен — может выступать в качестве дополнительного фактора риска такого тяжелого осложнения ЮХА, как развитие амилоидоза, а также создавать потенциальную опасность неоплазий [56]. Также известно, что при стойкой избыточной секреции ГР, имеющей место при акромегалии, повышается риск развития опухолевых заболеваний [49]. Однако до настоящего времени нет убедительных данных о возможном развитии опухолевых заболеваний у детей, связанных с ГР, также отсутствует информация о повышении риска такого рода осложнений в результате терапии ГР.

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо контролируемом исследовании оценивалась эффективность ГР при лечении значительной задержки роста у детей с ЮХА до наступления пубертата. Р-ГР было пролечено 25 детей (7 мальчиков, 18 девочек, средний возраст 9 лет) в течение

6 месяцев. Существенный ответ на лечение р-ГР, по сравнению с плацебо, был замечен у большинства пролеченных детей. Все пациенты, кроме одного, закончили исследование, и показали высокие результаты. В процессе лечения никаких существенных изменений в течении заболевания зарегистрировано не было. Ответ был виден только через 6 месяцев лечения и не зависел от начального сыровоточного уровня ГР у ребенка. Ученые пришли к выводу, что лечение р-ГР играет важную роль в коррекции выраженной задержки роста у детей с ЮХА [49].

Изучая эффективность терапии ГР у 14 детей с ЮХА, пролеченных в течение 2-х лет р-ГР, выявили увеличение плазменного уровня ИРФ 1 инсулин подобного ростового фактора связывающего белок 3 (ИРФБП 3). У всех пациентов отмечалось увеличение скорости роста; увеличилась костная масса на 12%. После прекращения терапии р-ГР скорость роста, формирование кости и маркеры костного метаболизма, значительно увеличенные в период лечения, вернулись на прежний уровень, имевшийся до лечения. Эти результаты свидетельствуют о том, что р-ГР может частично противодействовать неблагоприятным эффектам ГК, влияющих на рост и метаболизм у детей с хроническими воспалительными заболеваниями [44].

ГР через ИРФ-1 значительно увеличивает линейный рост; таким образом, в условиях “функционального” дефицита ГР, наблюдаемого при хроническом использовании ГК, р-ГР может также оказывать потенциально выгодный эффект. У детей, постоянно получающих терапию ГК в связи с ХПН или ЮРА, был показан положительный эффект р-ГР на их линейный рост. Данные недавнего изучения использования р-ГР у детей с воспалительными заболеваниями кишечника, находящихся на ГК-терапии, продемонстрировали, что лечение р-ГР приводило к увеличению массы тела, но сопровождалось уменьшением проявлений медикаментозного синдрома Иценко-Кушинга и увеличением линейного роста. Также было отмечено увеличение уровней ИРФ-1 и кальция, при отсутствии ухудшения течения заболевания или нарушения углеводного обмена. Необходимы более длительные исследования, чтобы лучше определить безопасность и эффективность этого вида гормонального лечения [30].

В имеющихся в настоящее время сообщениях о результатах применения р-ГР у больных с ЮРА, отмечено повышение скорости роста большинства пациентов [15,16,52]. Но оценить влияние терапии р-ГР на течение заболевания трудно. В литературе отсутствуют сообщения о развитии обострения или ремиссии основного заболевания, но в то же время отмечено, что состояние всех больных, получавших р-ГР, оставалось стабильным, дозы применяемых ГК не менялись.

В ряде работ посвященных изучению эффективности и переносимости р-ГР у детей с ЮХА, было показано, что у всех детей, получавших р-ГР, увеличивался рост, в среднем на 6 см после одного года лечения, несмотря на то, что они продолжали принимать ГК в дозе 1,25 мг/сут или 2,75 мг/48 час. Параллельно с улучшением роста улучшались показатели МПКТ.

Ранее также оценивался эффект р-ГР роста на линейный рост детей с постоянно активным ЮХА, большинство из которых получали ГК. Все пациенты имели задержку роста, но нормальный уровень ГР; у всех отмечалось существенное увеличение скорости роста в течение всего периода лечения. Дети с умеренной активностью заболевания росли лучше, чем пациенты с очень высокой активностью процесса; с полиартикулярной формой — лучше, чем дети с системной формой ЮХА. Дети, получавшие высокую дозу р-ГР, вырастали значительно больше, чем те, кто получал более низкую дозу. Костный возраст не превышал хронологический. Таким образом, в данном исследовании показано, что р-ГР значительно увеличивает скорость роста в течение первого года лечения. Однако его эффект на окончательный рост больных детей остается неизвестным. Эти же ученые лечили в течение трех лет р-ГР в дозе 0,57 мг/кг 10 пациентов с ЮРА, имевших задержку роста. Все больные получали преднизолон в средней дозе 4,12 мг/сут. Уровень ГР был низким у одного пациента, 2 ребенка имели уровень ГР на нижней границы нормы и 7 пациентов продемонстрировали нормальный выброс ГР на стимуляционные тесты. Уровень сывороточного ИРФ-1 был низким у 5 из 6 пациентов. Средняя скорость роста увеличилась с 2,45 см/год до 4,79 см/год после 1 года лечения р-ГР ($p < 0,004$). Шесть пациентов, получавших лечение

р-ГР в течение второго года, сохранили большую скорость роста, в среднем 5,43 см/год ($p < 0,014$). Два пациента вступили в половую зрелость в течение второго года лечения [16].

В целом отмечается, что лечение р-ГР для улучшения конечного роста было наиболее эффективным в самом начале болезни и/или в состоянии ремиссии [43].

Потенциальными побочными эффектами терапии р-ГР у детей с РЗ являются нарушения углеводного обмена [39]. Незначительное повышение уровня глюкозы и инсулина в сыворотке крови нередко наблюдается у пациентов, получающих сочетанную терапию ГК и р-ГР, однако развитие диабета не было отмечено ни в одном случае [47, 52]. Провоспалительный эффект СТГ обуславливает высокую вероятность обострений основного заболевания. Способность СТГ стимулировать не только остеосинтез, но и костную резорбцию создает опасность усиления деструктивных процессов в суставах, что ограничивает применения р-ГР у детей с выраженным нарушением МПКТ и асептическими некрозами костей.

Таким образом, исследования механизмов нарушения роста, факторов, усугубляющих его у детей с ЮА, вопросы лечения и профилактики этого состояния до сих пор остаются одной из нерешенных проблем педиатрической ревматологии. Прогресс в разработке методов лечения ЮА пока, к сожалению, не позволяет реально предупредить нарушение роста, обуславливающего неудовлетворительное качество жизни и серьезные проблемы в социальной адаптации пациентов. Все вышеизложенное обосновывает актуальность дальнейшего изучения механизмов низкорослости у больных ЮА и способов ее коррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Al-Mutair A., Bahabri S., Al-Mayouf S., Al-Ashwal A. Efficacy of recombinant human growth hormone in children with juvenile rheumatoid arthritis and growth failure. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2000, 3(7), 899-905.
2. Aitman 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(5), 557-661.
3. Avioli L.V. Glucocorticoid effects on statural growth. *Br. J. Rheumatol.*, 1993, 32 suppl 2, 27-30.
4. Allen R.C., Jimenez M., Cowell C.T. Insulin-like growth factor and growth hormone secretion in juvenile chronic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1991, 50(9), 602-606.
5. Bechtold S., Ripperger P., Muhlthaler D. et al. GH therapy in juvenile chronic arthritis: results of a two-year controlled study on growth and bone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86(12), 5737-5744.
6. Bechtold S., Ripperger P., Hafner R. et al. Growth hormone improves height in patients with juvenile idiopathic arthritis: 4-year data of a controlled study. *J. Pediatr.*, 2003, 143(4), 512-519.
7. Bechtold S., Ripperger P., Bonfig W. et al. Bone mass development and bone metabolism in juvenile idiopathic arthritis: treatment with growth hormone for 4 years. *J. Rheumatol.*, 2004, 31(7), 1407-1412.
8. Chikanza I.C., Kuis W., Heijnen C.J. The influence of the hormonal system on pediatric rheumatic diseases. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 2000, 26(4), 911-925.
9. Rabinovich Eglar C. Bone mineral status in juvenile rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2000, 27, suppl 58, 34-37.
10. Davies U.M., Jones J., Reeve J. et al. Juvenile rheumatoid arthritis. Effects of disease activity and recombinant human growth hormone on insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor

- binding proteins 1 and 3, and osteocalcin. *Arthritis. Rheum.* 1997, 40(2),332-40.
11. 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(1),153-158.
12. Garcia-Consuegra Molina J., Merino Munoz R., Lama More R. et al. Growth in children with juvenile idiopathic arthritis[Article in Spanish] *An. Pediatr. (Barc)*. 2003,58(6),529-537
13. Falcini F., Taccetti G., Trapani S. et al. Growth retardation in juvenile chronic arthritis patients treated with steroids. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1991,9, suppl 6,37-40.
14. Haugen M.A., Lien G., Flato B. et al. Minor impact of juvenile arthritis on nutritional status in young adult patients. *Arthr. Rheum.*, 2002,15,47(6),623-629.
15. Kotaniemi A. Growth retardation and bone loss as determinants of axial osteopenia in juvenile chronic arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 1997,26(1),14-28.
16. Liem J.J., Rosenberg A.M. Growth patterns in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2003,21(5),663-668.
17. Mauras N. Growth hormone therapy in the glucocorticosteroid-dependent child: metabolic and linear growth effects. *Horm. Res.*, 2001,56, suppl 1,13-18.
18. Murray K.J., Lovell D.J. Advanced therapy for juvenile arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 2002,16(3),361-678.
19. McMurray R.W., Allen S.H., Pepmueller P.H. et al. Elevated serum prolactin levels in children with juvenile rheumatoid arthritis and antinuclear antibody seropositivity. *J. Rheumatol.*, 1995, 22(8),1577-580.
20. Neeck G., Michels H. Endocrine aspects of paediatric rheumatic diseases. *Baillieres. Clin. Rheumatol.*, 1996,10(2),349-363.
21. Olbricht T., Benker G. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment, with special regard to the rheumatic diseases. *J. Intern. Med.*, 1993,234(3),237-244.
22. Picco P., Gattorno M., Sormani M.P. et al. Involvement of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children with oligoarticular-onset idiopathic arthritis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2002,966,369-72.
23. Polito C., Strano C.G., Olivieri A.N. et al. Growth retardation in non-steroid treated juvenile rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 1997,26(2),99-103.
24. Rooney M., Davies U.M., Reeve J. et al. Bone mineral content and bone mineral metabolism: changes after growth hormone treatment in juvenile chronic arthritis. *J. Rheumatol.*, 2000,27(4),1073-1081.
25. Reeve J., Loftus J., Hesp R. et al. Biochemical prediction of changes in spinal bone mass in juvenile chronic (or rheumatoid) arthritis treated with glucocorticoids. *J. Rheumatol.*, 1993,20(7),1189-1195.
26. Simon D., Fernando C., Czernichow P., Prieur A.M. Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with longterm glucocorticoids. *J. Rheumatol.*, 2002,29(6),1296-1300.
27. Simon D., Prieur A., Czernichow P. Treatment of juvenile rheumatoid arthritis with growth hormone. *Horm. Res.*, 2000, 53 suppl 1,82-86.
28. Saha M.T., Verronen P., Laippala P., Lenko H.L. Growth of prepubertal children with juvenile chronic arthritis. *Acta Paediatr.*, 1999, 88(7),724-728.
29. Saha M.T., Haapasaari J., Hannula S. et al. Growth hormone is effective in the treatment of severe growth retardation in children with juvenile chronic arthritis. Double blind placebo-controlled followup study. *J. Rheumatol.*, 2004, 31(7),1413-1417.
30. Schneider R., Laxer R.M. Systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *Baillieres. Clin. Rheumatol.*, 1998, 12(2),245-271.
31. Svantesson H. Treatment of growth failure with human growth hormone in patients with juvenile chronic arthritis. A pilot study. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1991, 9, suppl. 6,47-50.
32. Woo P.M. Growth retardation and osteoporosis in juvenile chronic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1994,12, suppl 10,87-90
33. Wang S.J., Yang Y.H., Lin Y.T. et al. Attained adult height in juvenile rheumatoid arthritis with or without corticosteroid treatment. *Clin. Rheumatol.*, 2002,21(5),363-368.
34. Zulian F., Schumacher H.R., Calore A. et al. Juvenile arthritis in Turner's syndrome: a multicenter study. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1998,16(4),489-494.
35. Prieur A.M., Chedeville G. Prognostic factors in juvenile idiopathic arthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 2001,(5),371-378.
36. Growth hormone therapy in the glucocorticosteroid-dependent child: metabolic and linear growth effects. *Horm. Res.* 2001,56, suppl 1,13-18.
37. Casanueva F.F., Burguera B., Muruais C. 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, 1, 46-49.
38. Sturge R.A., Beardwell C., Hartog M. et al. Cortisol and growth hormone secretion in relation to linear growth: patients with Still's disease on different therapeutic regimens. *Br. Med. J.*, 1970, 3(722), 547-551.
39. Strickland A.L., Underwood L.E., Voina S.J. et al. Growth retardation in Cushing's syndrome. *Am. J. Dis. Child.*, 1972, 123(3),207-213.
40. Morris H.G., Jorgensen J.R., Jenkins S.A. Plasma growth hormone concentration in corticosteroid-treated children. *J. Clin. Invest.*, 1968, 47(3), 427-35.

41. Mosier H.D. Jr., Smith F.G. Jr., Schultz M.A. Failure of catch-up growth after Cushing's syndrome in childhood. *Am. J. Dis. Child.*, 1972, 124(2), 251-253.
42. Jara P., Diaz M.C., Hierro L. et al. Growth and height in children after liver transplantation. *Transpl. Int.*, 1996, 9, suppl 1, 160-163.
43. Fantini F., Beltrametti P., Gallazzi M. et al. Evaluation by dual-photon absorptiometry of bone mineral loss in rheumatic children on long-term treatment with corticosteroids. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1991, 9, suppl. 6, 21-28.
44. Varonos S., Ansell B.M., Reeve J. Vertebral collapse in juvenile chronic arthritis: its relationship with glucocorticoid therapy. *Calcif. Tissue. Int.*, 1987, 41(2), 75-78.
45. Hyams J.S., Carey D.E. Corticosteroids and growth. *J. Pediatr.*, 1988, 113(2), 249-254.
46. Nakagawa K., Ishizuka T., Obara T. et al. Dichotomic action of glucocorticoids on growth hormone secretion. *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, 1987, 116(2), 165-171.
47. Nakagawa K., Obara T., Matsubara M., Kubo M. Effect of dexamethasone on the release of pituitary hormones in monolayer cultures of rat pituitary cells. *Endocrinol. Jpn.*, 1985, 32(1), 61-64.
48. Butenandt O. Growth hormone therapy in childhood. Growth hormone therapy in small children without growth hormone deficiency. *Fortschr. Med.*, 1996, 10, 114(6), 201-204.
49. Zak M., Pedersen F.K. Juvenile chronic arthritis into adulthood: a long-term follow-up study *Rheumatology (Oxford)*, 2000, 39, 2, 198-204.
50. Zak M., Muller J., Karup Pedersen F. Final height, armspan, subischial leg length and body proportions in juvenile chronic arthritis. A long-term follow-up study. *Horm. Res.*, 1999, 52, 2, 80-85.
51. Strano C.G., Olivieri A.N., Alessio M., Iammarrone C.S., Todisco N., Papale M.R. Growth retardation in non-steroid treated juvenile rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 1997, 26, 2, 99-103.
52. Simon D. Touati G., Prieur A.M., et al. Growth hormone treatment of short stature and metabolic dysfunction in juvenile chronic arthritis. *Acta. Paediatr.*, suppl., 88, 100-105.
53. Воронович Н.Н., Зайчик А.М., Юрьев В.В. Состояние глюкокортикоидной функции надпочечников у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом. *Ревматология*, 1991, 4, 9-11.
54. Муравьева Н.В. Глюкокортикоиды в комплексной терапии полиартикулярной формы ювенильного ревматоидного артрита. Автореф. дисс. к.мн, М., 2003, 22 с.
55. Бзарова Т.М., Алексеева Е.И. Рост и его нарушение при ювенильном ревматоидном артрите. *Вопр. соврем. педиатрии*, 2003, 3, 38-40.
56. Тюльпаков А.Н. Этиология, патогенез и лечение приобретенной соматотропной недостаточности у детей. *Современные концепции клинической эндокринологии (Матер. 2-го Московского съезда эндокринологов)*. М., 1999, 161-165.

Поступила 11.09.07