

Я.Є. Бойко

І.І. Грицюк

Т.В. Бурак

Львівська обласна дитяча спеціалізована клінічна лікарня, Львів

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Львів

Ключові слова: ювенільний ідіопатичний артрит, темпи росту, тривалість захворювання, преднізолон, метотрексат.

АНАЛІЗ ПРИЧИН ЗАТРИМКИ РОСТУ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЮВЕНІЛЬНИЙ ІДІОПАТИЧНИЙ АРТРИТ

Резюме. У 27 дітей, хворих на ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА), протягом одного року спостереження визначали темпи росту, вивчали можливий вплив тривалості захворювання, статі, варіантів перебігу хвороби, активності запального ревматичного процесу, вживання преднізолону та різних доз метотрексату на темпи росту. Діагноз та варіант ЮІА відповідав критеріям Durban, ILAR, 1997. Критеріями добору хворих на ЮІА у дослідженні були: вік від 2 до 14 років, терапія метотрексатом або метотрексатом з преднізолоном, тривалість спостереження не менше 1 року. Динаміку росту дітей оцінювали за перцентильними діаграмами швидкості росту.

У результаті проведених досліджень виявлено відставання у темпах росту у 40,7% хворих на ЮІА. Доведено, що активність ревматичного захворювання є основною причиною зниження темпів росту пацієнтів з ЮІА. Стать хворих, тривалість захворювання, застосування преднізолону та метотрексату не мали суттєвого впливу на темпи росту дітей, хворих на ЮІА.

ВСТУП

Зниження темпів росту дітей, хворих на ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА), є серйозною проблемою. Ще у 1897 р. G.F. Still описав затримку росту дітей, у яких ревматичне захворювання починалося у ранньому дитинстві (Bechtold S. et al., 2001). Ретроспективні та проспективні дослідження констатували наявність зниження темпів росту у 25,3—87,0% хворих на ЮІА (Bowyer S.L. et al., 2003; Packham J.C., Hall M.A., 2002; Woo P.M., 1994). Фактори, що зумовлюють затримку росту у дітей з хронічними ревматичними захворюваннями, поки що невідомі. Під час наукових досліджень останніх років вивчали вплив на темпи фізичного розвитку як активності запального процесу, тривалості хвороби, так і медикаментів, зокрема преднізолону, метотрексату, сульфасалазину. Отримані результати часто були неоднозначними. Своєчасне виявлення зниження темпів росту є важливим, оскільки з цим показником асоційовані інші ускладнення, зокрема такі, як остеопенія та часті переломи. Крім цього, сьогодні є можливість терапії гормоном росту, що покращує якість життя хворих на ЮІА (Bechtold S. et al., 2001; Grote F.K. et al., 2006).

Мета дослідження — визначити темпи росту у дітей з ЮІА та оцінити фактори, що можуть впливати на темпи росту у хворих.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У 27 дітей з ЮІА протягом одного року спостереження визначали темпи росту та вивчали можливий вплив тривалості захворювання, статі, варіантів перебігу хвороби, активності запального ревматичного процесу, вживання преднізолону та різних доз метотрексату на темпи росту. Діагноз і варіант ЮІА відповідав критеріям Durban, ILAR, 1997 (Petty R.E. et al., 1998).

Активність ЮІА у хворих поділяли за трьома ступенями важкості:

- активність I ступеня — відсутність болючих і припухлих суглобів; тривалість ранкової скутості 0—15 хв; ШОЕ 12—20 мм/год;
- активність II ступеня — наявність припухлих і болючих суглобів; тривалість ранкової скутості 30—45 хв; ШОЕ 20—30 мм/год;
- активність III ступеня — наявність припухлих і болючих суглобів; тривалість ранкової скутості >45 хв; ШОЕ >30 мм/год.

Критеріями добору хворих на ЮІА у дослідженні були: вік 2–14 років, терапія метотрексатом або метотрексатом з преднізолоном, тривалість спостереження не менше 1 року. Динаміку росту дітей оцінювали за перцентильними діаграмами швидкості росту (Tanner J.M., Davies P.S., 1985). У ході статистичної обробки результатів обчислювали достовірність різниці між двома варіабельними величинами (парний Т-тест) та однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA (для оцінки впливу окремих змінних варіабельних величин на темпи росту). Статистичну обробку проводили з використанням комп'ютерної програми SPSS 7.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клінічна характеристика хворих на ЮІА відображена у табл. 1. Для подальшого аналізу відповідно до показників темпів росту було сформовано 2 групи дітей з ЮІА. До 1-ї групи увійшли 16 (59,3%) хворих на ЮІА з нормальними темпами росту. До 2-ї групи — 11 (40,7%) хворих на ЮІА із зниженими показниками темпів росту (більше 2 сигмальних відхилень від норми).

У 1-шу групу увійшли 4 хлопці і 12 дівчат, у 2-гу — 6 хлопців і 5 дівчат. Стать у хворих на ЮІА не мала впливу на темпи росту (чоловіча стать $p=0,900$, жіноча стать $p=0,128$) (табл. 2).

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих на ЮІА

	Пацієнт	Стать	Деци-мальный вік, років	Тривалість хвороби до початку дослідження, міс	Варіант перебігу ЮІА	Доза метотрексату, мг/м ² /тиж	Доза преднізолону, мг/кг/добу	Активність ЮІА, ступінь	Швидкість росту за 1 рік, см	Швидкість росту за 1 рік (сигмальні відхилення)
1	Г.	ч	3,58	5	оліго пош	18	0,7	3	6,6	-1σ
2	М.	ж	2,37	1	оліго пер	8	-	1	2,8	+0,4σ
3	Кон.	ч	15,44	5	оліго пош	10	0,7	3	5,7	+1,9σ
4	Ков.	ж	9,47	1	полі	10	-	3	4,4	-1,9σ
5	Б.	ж	6,98	24	полі	9	-	1	10,2	+4,7σ
6	Я.	ж	10,94	5	полі	15	1,0	3	8,8	+1,6σ
7	В.	ж	9,97	2	полі	10	-	2	4,6	-1,9σ
8	Г.	ж	5,42	2	полі	10	0,9	3	6,0	-0,7σ
9	Ш.	ж	2,56	4	оліго пер	15	1,0	3	6,0	-1,8σ
10	Х.	ж	7,22	72	оліго пош	8	0,2	3	5,2	-1,7σ
11	Б.	ж	8,52	5	полі	10	-	1	5,0	-1,9σ
12	С.	ж	10,43	60	оліго пош	10	-	1	5,5	-1σ
13	М.	ч	13,07	1	оліго пош	10	0,6	3	9,4	+0,9σ
14	Г.	ж	12,40	5	оліго пер	7	-	1	5,5	-1σ
15	І.	ч	8,83	6	полі	10	-	1	6,9	+2σ
16	Л.	ж	13,15	3	оліго пош	10	-	1	5,2	+1,7σ
17	П.	ж	4,46	1	оліго пош	13	0,8	3	2,8	-3,5σ
18	Куш.	ж	12,01	2	оліго пош	15	-	3	3,0	-4σ
19	В.	ч	6,83	5	полі	15	1,0	3	0,0	-2σ
20	Кл.	ж	14,31	3	полі	12	-	3	2,8	-2σ
21	П.	ж	1,56	48	сист	12	1,0	3	3,8	-4σ
22	Н.	ч	12,95	5	сист	10	0,8	3	4,0	-4σ
23	Л.	ж	4,41	2	сист	10	1,0	3	4,5	-2,5σ
24	Л.	ч	12,43	2	оліго пош	15	-	3	4,3	-2,7σ
25	Кіх.	ч	10,56	1	сист	15	0,8	3	0,3	-4σ
26	Р.	ч	7,92	6	оліго пош	10	-	3	3,5	-3σ
27	П.	ч	12,68	60	оліго пош	10	-	2	0,0	-2σ

Примітки: полі – поліартикулярний, сист – системний, оліго пер – олігоартикулярний персистуючий, оліго пош – олігоартикулярний поширений, ч – чоловіча, ж – жіноча.

Таблиця 2

Результати досліджень у 2 групах хворих на ЮІА

Показник	Група		Достовірність різниці (p)	
	I	II		
Тривалість хвороби до початку дослідження, міс	12,6	12,3	0,972	
1. Варіанти	оліго	9	5	0,770
	полі	7	2	0,297
	сист	0	4	0,070
2. Стать	ч	4	6	0,900
	ж	12	5	0,128
3. Кількість хворих, які отримують преднізолон	7	6	0,401	
4. Максимальна доза метотрексату, мг/м ² /тиж	10,6	12,5	0,921	
5. Активність ЮІА, ступінь	I	7	0	0,041
	II	1	1	0,792
	III	8	10	0,568
Загальна кількість хворих	16	11		

Середня тривалість захворювання до початку дослідження у дітей 1-ї групи становила 12,6 міс, 2-ї — 12,3 міс. Статистично достовірного впливу тривалості захворювання на темпи росту дітей з ЮІА не виявлено (p=0,972).

Нормальні темпи росту відзначали у 16 дітей з ЮІА: у 3 — з олігоартикулярним персистуючим, у 6 — з олігоартикулярним поширеним, у 7 — з поліартикулярним RF-негативним. Системного варіанта ЮІА серед хворих 1-ї групи не було. Серед хворих 2-ї групи (11 дітей) переважали діти з олігоартикулярним поширеним варіантом (5 хворих), у 2 дітей виявляли поліартикулярний з RF-негативним та у 4 дітей — системний варіант. Достовірного впливу певного варіанта ЮІА на темпи росту в нашому дослідженні не виявлено (при олігоартикулярному p=0,770; при поліартикулярному p=0,297; при системному p=0,070).

Глюкокортикостероїдна терапія (преднізолон) була застосована у 7 (44,0%) дітей 1-ї групи та у 6 (55,0%) хворих 2-ї групи. Середня початкова доза преднізолону в 7 дітей 1-ї групи становила 0,7 мг/кг/добу і через 3 міс була знижена до 0,3 мг/кг/добу. Середня початкова доза преднізолону в 6 дітей 2-ї групи становила 0,9 мг/кг/добу і через 3 міс була знижена до 0,4 мг/кг/добу. Наші дослідження не виявили суттєвого впливу преднізолону на темпи росту хворих на ЮІА (p=0,401).

Діти 1-ї групи отримували метотрексат у середній дозі 10,6 мг/м²/тиж, 2-ї — 12,5 мг/м²/тиж. Застосування метотрексату не впливало на швидкість росту цих дітей. Статистично достовірної різниці між темпами росту та дозою метотрексату, що отримували хворі 1-ї та 2-ї груп, не було (p=0,921).

Наші дослідження вивчали вплив активності ревматичного захворювання на темпи росту хворих на ЮІА. У 8 дітей 1-ї групи виявлена активність III ступеня, у 1 — II ступеня та у 7 — I ступеня. У 10 дітей 2-ї групи виявлено III ступінь активності, у 1 — II ступінь активності. Нормальні темпи росту у дітей з ЮІА збережені лише у хворих із найменшим ступенем активності ревматичного процесу (p=0,041). Таким чином, наші дослідження статистично достовірно довели, що активність ревматичного процесу у хворих на ЮІА впливає на темпи росту цих дітей.

У нашому дослідженні не було виявлено впливу тривалості ревматичної хвороби на темпи росту хворих на ЮІА. Однак аналіз показників остаточного росту у 246 дорослих, які хворіли на ЮІА протягом 19,5—29,7 рр., свідчив про нижчі показники росту

та маси тіла цих хворих порівняно з фізичними параметрами загальної популяції (Paskham J.C., Hall M.A., 2002). У дослідженні, проведеному Polito С. і співавторами (1997), вивчали темпи росту 38 хворих на ЮІА. Хворих спостерігали протягом 2,8 років. Усі пацієнти з ЮІА, включені у це дослідження, не отримували глюкокортикостероїдів. Згідно з цими дослідженнями довша тривалість захворювання та вік статевої зрілості були факторами, що негативно впливали на темп росту хворих на ЮІА. Ймовірно, у наших дослідженнях тривалість захворювання була відносно невеликою — у середньому 1 рік. Однак серед дітей 1-ї групи, тобто у хворих з нормальними темпами росту, були пацієнти з тривалістю хвороби 2, 5 і 6 років.

Результати наших досліджень не виявили впливу певного варіанта ЮІА на темп росту. Згідно з результатами наших досліджень, лише системний варіант наближається до статистично достовірного рівня впливу на темп росту цих хворих ($p=0,070$). У дослідженні J.J. Liem and A.M. Rosenberg (2003) оцінювали вплив варіанта ЮІА на темп росту 67 хворих. Темпи росту були знижені у пацієнтів із системним, поліартикулярним із додатковим RF-фактором варіантом ЮІА. Нормальний темп росту відзначали у хворих із поліартикулярним та негативним ревматоїдним фактором варіантом ЮІА. Негативний вплив поліартикулярного варіанта ЮІА на темпи росту відзначено у роботах M.T. Saha і співавторів (1999). Дослідження темпів росту у 58 хворих на ЮІА, які не отримували глюкокортикостероїдів, проведено С. Polito і співавторами (1997). Результати цих досліджень свідчать про зниження темпів росту у пацієнтів із системним і поліартикулярним варіантами ЮІА.

Відомим є вплив глюкокортикостероїдів на темпи росту пацієнтів із ЮІА. Наші дослідження не виявили суттєвого впливу кортикостероїдів на темпи росту хворих на ЮІА. Однак Garcia-Consuegra Molina J. і співавтори (2003) при спостереженні за 91 хворим на ЮІА протягом 1 року довели залежність темпів росту цих хворих від дози глюкокортикостероїдів. D. Simmon і співавтори (2002) виявили зниження темпів росту менше 2,7 сигми при застосуванні глюкокортикостероїдів у 24 хворих на ЮІА. Однак темпи росту у дітей з ЮІА відновлювалися (+1,5 сигми) після відміни глюкокортикостероїдів. Цілковито протилежні результати подає M.T. Saha і співавтори (1999). Дослідження 64 дітей протягом 4 років не виявило впливу кумулятивної дози глюкокортикостероїдів на темпи росту хворих.

Отримані нами результати досліджень щодо відсутності впливу середніх доз метотрексату ($10 \text{ мг/м}^2/\text{тиж}$) на темпи росту хворих на ЮІА є надзвичайно важливими. Це ще один доказ на користь твердження про необхідність раннього призначення базової терапії для покращання віддаленого прогнозу хворих на ЮІА. Подібними є дослідження про вплив метотрексату на темпи росту у хворих на ЮІА, які проведені G. Chedeville і співавтори (2005). У дослідження були включені 27 дітей з ЮІА, які отримували метотрексат без

глюкокортикостероїдів. Автори порівнювали темпи росту протягом року у хворих на ЮІА, у яких терапія метотрексатом була ефективною (так звані **Mtx-responder**) та неефективною (**Mtx-non-responder**). Слід наголосити, що у хворих, у яких терапія метотрексатом виявилась ефективною, темпи росту були нормальними. У 2-й групі хворих (**Mtx-nonresponder**) темпи росту були зниженими. Ці дослідження підтверджують не тільки те, що метотрексат не впливає на темпи росту, а й твердження, що основною причиною затримки темпів росту є запальний аутоімунний процес.

Таким чином, аналіз причин затримки росту у наших хворих на ЮІА показав, що лише активність ревматичного процесу впливає на темпи росту хворих. Хронічне запалення пригнічує гормон росту — інсуліноподібний фактор 1, що знижує мінеральну щільність кісток і веде до зниження темпів росту (Simon D. et. al., 2001; Grote F. et. al., 2006). M.T. Saha і співавтори (1999) проводили дослідження темпів росту у 64 дітей з ЮІА протягом 4 років. Результати цього дослідження виявили пряму залежність темпів росту від контролю за запальним, ревматичним процесом. Подібні результати досліджень опубліковані в інших статтях (Chedeville G. et. al., 2005). Тому надмірно консервативний та обережний підхід до вибору терапії у дітей з ЮІА, на думку A. Reiff (2004), є небезпечним. Хронічне запалення призводить до незворотних суглобових змін і зниження показників фізичного розвитку.

ВИСНОВКИ

1. Відставання у темпах росту виявлено у 40,7% хворих на ЮІА.

2. Активність ревматичного захворювання є основною причиною зниження темпів росту хворих на ЮІА. Нормальні темпи росту зберігаються лише у дітей з ЮІА, які мають найменший ступінь активності ревматичного процесу ($p=0,041$).

3. Стать хворих, тривалість захворювання, варіант перебігу, застосування преднізолону, метотрексату не мали суттєвого впливу на темпи росту дітей з ЮІА.

ЛІТЕРАТУРА

- Bechtold S., Ripperger P., Mühlbayer D., Truckenbrodt H., Häfner R., Butenandt O., Schwarz H.P. (2001) GH Therapy in Juvenile Chronic Arthritis: Results of a Two-Year Controlled Study on Growth and Bone. *J. Clin. Endocr.*, 86 (12): 5737–5744.
- Bowyer S.L., Roettcher P.A., Higgins G.C., Adams B., Myers L.K., Wallace C., Rennebohm R., Moore T.L., Pepmueller P.H., Spencer C., Wagner-Weiner L., Rabinovich E., Passo M., Lovell D.J., McCurdy D., Zemel L., Schikler K.N., Szer I., Kurtin P., Lindsley C. (2003) Health status of patients with juvenile rheumatoid arthritis at 1 and 5 years after diagnosis. *J. Rheumatol.*, Feb; 30(2): 394–400.
- Chedeville G., Quartier P., Miranda M., Brauner R., Priour A.M. (2005) Improvements in growth parameters in children with juvenile idiopathic arthritis associated with the effect of methotrexate on disease activity. *Joint. Bone. Spine.*, Oct; 72(5): 392–396.
- Garcia-Consuegra Molina J., Merino Munoz R., Lama More R., Coya Vina J., Gracia Bouthelier R. (2003) Growth in children with juvenile idiopathic arthritis. *An. Pediatr.*, Jun; 58(6): 529–537.
- Grote F.K., Van Suijlekom-Smit L.W., Mul D., Hop W.C.J, Ten Cate R., Oostdijk W., Van Luijk W., Jansen-van Wijngaarden C.J.A.,

De Muinck Keizer-Schrama S.M.P.F. (2006) Growth hormone treatment in children with rheumatic disease, corticosteroid induced growth retardation, and osteopenia. *Arch. Dis. Child*, 91: 56–60.

Liem J.J., Rosenberg A.M. (2003) Growth patterns in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, Sep–Oct; 21(5): 663–668.

Packham J.C., Hall M.A. (2002) Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Paediatric Rheumatology Series Editor: P. Woo: Rheumatology*, 41:1428–1435.

Petty R.E., Southwood T.R., Baum J. et al. (1998) Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J. Rheumatol.*, 25: 1271–1277.

Polito C., Strano C.G., Olivieri A.N., Alessio M., Iamarrone C.S., Todisco N., Papale M.R. (1997) Growth retardation in non-steroid treated juvenile rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 26(2): 99–103.

Reiff A.O. (2004) Developments in the treatment of juvenile arthritis. *Expert. Opin. Pharmacother.*, Jul; 5(7):1485–1496. Review.

Saha M.T., Verronen P., Laippala P., Lenko H.L. (1999) Growth of prepubertal children with juvenile chronic arthritis. *Acta. Paediatr.* Jul; 88(7): 724–728.

Simon D., Fernando C., Czernichow P., Prieur A.M. (2002) Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with longterm glucocorticoids. *J. Rheumatol.*, Jun; 29(6):1296–1300.

Simon D., Lucidarme N., Prieur A.M., Ruiz J.C., Czernichow P. (2001) Linear growth in children suffering from juvenile idiopathic arthritis requiring steroid therapy: natural history and effects of growth hormone treatment on linear growth. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 14 Suppl 6:1483–1486.

Simon D., Lucidarme N., Prieur A.M., Ruiz J.C., Czernichow P. (2002) Treatment of growth failure in juvenile chronic arthritis. *Horm. Res.*, 58 Suppl 1: 28–32.

Tanner J.M., Davies P.S. (1985) Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J. Pediatr.* 107 (3): 317–329.

Woo P.M. (1994) Growth retardation and osteoporosis in juvenile chronic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 12 (suppl 10): 87–90.

АНАЛИЗ ПРИЧИН ЗАДЕРЖКИ РОСТА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Я.Е. Бойко, И.И. Грицюк, Т.В. Бурак

Резюме. У 27 детей, больных ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), в процессе наблюдения в течение года определяли темпы роста, а также изучали вероятность влияния длительности болезни, пола, вариантов течения болезни, активности воспалительного ревматического процесса, употребления преднизолона и разных доз метотрексата на темпы роста. Диагноз и вариант ЮИА соответствовали критериям *Durban, ILAR, 1997*. Критериями отбора больных ЮИА для исследований были: возраст (от 2 до 14 лет),

терапия метотрексатом или метотрексатом с преднизолоном, длительность наблюдения — не менее 1 года. Динамику роста детей оценивали по перцентильным диаграммам быстроты роста.

В результате проведенных исследований определено отставание в темпах роста у 40,7% больных ЮИА. Доказано, что активность ревматического заболевания является основной причиной снижения темпов роста больных ЮИА. Пол больных, длительность заболевания, применение преднизолона, метотрексата не оказывали существенного влияния на темпы роста детей больных ЮИА.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, темпы роста, длительность заболевания, преднизолон, метотрексат.

ANALYSIS OF GROWTH RETARDATION ORIGIN IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Ya.E. Boyko, I.I. Grytsyuk, T.V. Burak

Summary. Growth rate was determined in 27 children with JIA over one year of follow-up, as well as possible influence of disease duration, sex, disease variant, activity of rheumatic inflammation process, prednisolone and methotrexate therapy on growth velocity. Diagnosis and JIA variant was made in agreement with *Durban criteria, ILAR, 1997*. Inclusion criteria for patients with JIA were age between 2 and 14 years, treatment with prednisolone, or methotrexate with prednisolone, duration of follow-up not less than 1 year. Growth dynamics was evaluated according to growth velocity charts. The results of investigation revealed that 40.7% of patients with JIA experienced growth retardation. It was confirmed that the main cause of retarded growth rate in patients with JIA is the activity of rheumatic disease. Patients' sex, disease duration, use of prednisolone or methotrexate did not substantially influenced the growth rate of children with JIA.

Key words: Juvenile Idiopathic Arthritis, growth rate, growth velocity, disease duration, Prednisolone, Methotrexate.

Адреса для листування:

Бойко Ярина Євгенівна
79035, Львів, вул. Дністерська, 27
Львівська обласна дитяча спеціалізована клінічна лікарня