

Е.И. Бокарева, Н.С. Подчерняева, А.В. Витебская

## ФАКТОРЫ РИСКА ЗАДЕРЖКИ РОСТА У БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

ФГАОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ  
(Сеченовский университет), Москва, РФ



**Цель исследования:** выявить факторы риска развития задержки роста у пациентов с ювенильной склеродермией (ЮСД). Представленные данные свидетельствуют, что наиболее неблагоприятными факторами в отношении задержки роста у пациентов с ЮСД являются системная форма заболевания, возраст дебюта заболевания младше 4 лет. Также неблагоприятными факторами в отношении риска развития задержки роста являются рост отца менее 175 см и рост матери менее 165 см. При анализе влияния среднесуточной дозы глюкокортикоидов в течение года на скорость роста у пациентов с ЮСД отмечена нормализация темпов роста при ее снижении до 0,2 мг/кг/сут и менее.

**Ключевые слова:** ювенильная склеродермия, дети, задержка роста, скорость роста, факторы риска.

**Цит.:** Е.И. Бокарева, Н.С. Подчерняева, А.В. Витебская. Факторы риска задержки роста у больных ювенильной склеродермией. *Педиатрия*. 2018; 97 (3): 35–41.

Е.И. Bokareva, N.S. Podchernyaeva, A.V. Vitebskaya

## RISK FACTORS FOR GROWTH RETARDATION IN PATIENTS WITH JUVENILE SCLERODERMA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**Objective of the research:** to identify risk factors for growth retardation in patients with juvenile scleroderma (JSD). The presented data show that the most unfavorable factors for growth retardation in patients with JSD are the systemic form of the disease, debut age less than 4 years. Other unfavorable factors of growth retardation developing are father's height less than 175 cm and a mother's height less than 165 cm. Analysis of the effect of glucocorticoid average daily dose during the year on the growth rate in patients with JSD, normalization of growth rates was noted with its decrease to 0,2 mg/kg/day or less.

**Keywords:** juvenile scleroderma, children, growth retardation, growth rate, risk factors.

**Quote:** E.I. Bokareva, N.S. Podchernyaeva, A.V. Vitebskaya. Risk factors for growth retardation in patients with juvenile scleroderma. *Pediatrics*. 2018; 97 (3): 35–41.

Термин «ювенильная склеродермия» (ЮСД) часто используется в клинической практике педиатрами и ревматологами. Данный термин объединяет два заболевания или две формы одного заболевания аутоиммунной природы из группы диффузных болезней соединительной ткани (ДБСТ) – ювенильную ограниченную склеродер-

мию (ЮОСД) и ювенильную системную склеродермию (ЮССД).

Основными отличительными особенностями ЮСД являются дебют в возрасте младше 16 лет, а также специфические фиброзно-склеротические изменения. Этиология ЮСД в настоящее время до конца не установлена [1–10].

### Контактная информация:

Подчерняева Надежда Степановна – д.м.н., проф. каф. детских болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова  
Адрес: Россия, 105043, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2  
Тел.: (499) 248-46-22, E-mail: n-cherny2011@mail.ru  
Статья поступила 30.10.17, принята к печати 18.04.18.

### Contact Information:

Podchernyaeva Nadezhda Stepanovna – MD., prof. of Pediatric Diseases Department, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University  
Address: Russia, 105043, Moscow, Trubetskaya str., 8/2  
Tel.: (499) 248-46-22, E-mail: n-cherny2011@mail.ru  
Received on Oct. 30, 2017, submitted for publication on Apr. 18, 2018.

ЮСД является хроническим заболеванием, которое при отсутствии лечения неуклонно прогрессирует. При ЮОСД патологический процесс ограничивается поражением кожи и подлежащих тканей с формированием фиброно-склеротических очагов, а при ЮССД, кроме этих изменений, возможно поражение опорно-двигательного аппарата, внутренних органов, вазоспастические нарушения по типу синдрома Рейно, в связи с чем ЮССД является одним из самых тяжелых ревматических заболеваний у детей [1, 2, 6, 7, 11–13].

Обе формы ЮСД относят к редким заболеваниям, в среднем фиксируют 0,05 случая системной ЮСД и один случай ограниченной ЮСД на 100 000 населения в год [1, 2, 6–10].

У ряда пациентов с ЮСД отмечаются нарушения физического развития, в т.ч. снижение темпов роста, которое может приводить к задержке роста [12–14, 15]. Одним из факторов, определяющих нарушение роста больных ЮСД, является длительная терапия глюкокортикоидами (ГК), которые используются для лечения быстро прогрессирующих форм ЮОСД, резистентных к воздействию метотрексата, и в качестве базисных препаратов для лечения ЮССД.

Задержка роста может быть весьма значительной, что связано с подавляющим действием ГК на инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1) и активацией соматостатина, который оказывает подавляющее действие на секрецию гормона роста [14–20].

Возможный вклад в развитие задержки роста пациентов с ДБСТ и, в частности, с ЮСД вносит гиперпродукция цитокинов различных классов, которые блокируют действие ростовых факторов в органах-мишенях, приводя к задержке роста [6, 12, 14–17, 19, 21–24].

Остеопороз, как одно из проявлений синдрома Иценко–Кушинга, может усугублять низкорослость у пациентов на фоне терапии ГК вследствие возможного уменьшения роста из-за компрессионных переломов позвоночника [4, 13–15, 17–25].

Весьма значительную роль в развитии задержки роста у пациентов с ЮСД может играть наличие сопутствующих хронических заболеваний.

Кроме того, немаловажным являются показатели роста близких родственников (в особенности родителей).

В настоящее время нарушение физического развития и факторы риска развития задержки роста хорошо изучены при ревматоидном артрите и системной красной волчанке, однако особенности роста и факторы риска развития задержки роста у пациентов с ЮСД изучены недостаточно. Публикации, касающиеся этого вопроса, малочисленны, носят описательный характер, что и определило цель данного исследования.

Цель работы: выявить факторы риска развития задержки роста у пациентов с различными формами ЮСД.

### Материалы и методы исследования

В ревматологическом отделении Университетской детской клинической больницы Первого МГМУ им. И.М. Сеченова за период с 2012 до 2015 гг. было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 101 пациента (22 мальчика и 79 девочек, д:м=3,5:1) с ЮСД в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст  $11,5 \pm 3,7$  лет). Длительность заболевания колебалась от нескольких месяцев до 15 лет ( $5,2 \pm 3,9$  лет). Для решения задач данного исследования было получено разрешение этического комитета ПМГМУ им. И.М. Сеченова.

По результатам обследования у 83 детей (82,2%) была диагностирована ограниченная форма ЮСД, у 18 детей (17,8%) – системная форма ЮСД (диагноз ЮССД устанавливали в соответствии с Классификационными критериями Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism, 2004). Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

В ходе исследования анализировали историю заболевания, его длительность, клинические прояв-

Таблица 1

### Клиническая характеристика обследованных больных

Клинический вариант склеродермии	Число больных	Пол женский/ мужской	Возраст на момент обследования, годы M±m (Min–Max)
ЮОСД (82,2%): Линейная	33 (32,7%)	23/10	11,5±3,6 (5–17)
Ограниченная очаговая бляшечная	22 (21,8%)	18/4	11,1±3,8 (6–17)
Распространенная очаговая бляшечная	17 (16,8%)	14/3	14,2±2,8 (7–17)
Гемисклеродермия	11 (10,9%)	9/2	11±3,5 (5–16)
ЮССД (17,8%): С лимитированным поражением кожи (акросклеротический вариант)	7 (6,9%)	5/2	10,7±5,6 (3–17)
С диффузным поражением кожи	11 (10,9%)	10/1	10,4±4,5 (3–16)
<b>Итого</b>	<b>101</b>	<b>79/22</b>	<b>11,5±3,7 (3–17)</b>

Показатели роста и скорости роста у детей с ЮСД

Показатели	1-я группа (n=6)	2-я группа (n=16)	3-я группа (n=72)	4-я группа (n=7)
Соотношение пола (м/д), n	1/5	4/12	18/54	2/5
Возраст начала заболевания, годы, абс. (%): • до 4 • 4–7 • 8 и более	3 (50%) 2 (33,3%) 1 (16,7%)	4 (25%) 7 (43,7%) 5 (31,3%)	13 (18,1%) 35 (48,6%) 24 (33,3%)	2 (28,6%) 4 (57,1%) 1 (14,3%)
Возраст на момент обследования, годы	13,9±3,7	9,8±3,2	11,9±3,9	8,9±4,6
Длительность болезни, годы, абс. (%): • менее 3 • 3–5 • более 5	1 (16,7%) 2 (33,3%) 3 (50%)	7 (43,8%) 6 (37,5%) 3 (18,7%)	21 (29,2%) 17 (23,6%) 34 (47,2%)	3 (42,8%) 3 (42,8%) 1 (14,4%)
Количество пациентов с ЮОСД/ЮОССД, n	4/2	3/13	8/64	3/4
SDS роста на момент обследования (ед. SDS), M±SD (Min÷Max)	-2,68±0,86 (-4,2÷-2,07)	-0,14±0,86 (-1,83÷+1,84)	0,22±0,72 (-1,34÷+1,84)	2,3±0,39 (2,01÷3,13)
SDS скорости роста на момент обследования (ед. SDS), M±SD (Min÷Max)	-0,91±2,12 (-3,77÷-0,09)	-2,97±0,7 (-4,16÷-2,1)	0,13±1,22 (-1,6÷+3,09)	0,06±1,14 (-0,97÷+1,63)

ления, характер проводимой терапии, ее продолжительность, лабораторные показатели, а также наследственный анамнез пациентов. У всех больных ЮСД, которые приняли участие в нашем исследовании, определяли рост и скорость роста, затем проводили сравнение полученных значений с теми показателями, которые принимались за норму с учетом пола и возраста пациентов.

Для сравнения показателей роста, скорости роста с нормальными для данного пола и возраста детей использовали центильные таблицы (J.M. Tanner и R.H. Whitehouse). Оценку показателей физического развития выражали в виде показателя стандартного отклонения (Standard Deviation Score, SDS), где 0 – среднее, +2 – верхняя граница нормы, -2 – нижняя граница нормы для данного возраста и пола.

Всем пациентам проводили расчет целевого роста по росту родителей по формуле: целевой рост = (рост матери + рост отца)/2 ± 6,5 см (где +6,5 см для мальчика и -6,5 см для девочки); по центильным таблицам рассчитывали SDS целевого роста (где 0 – среднее, +2 – верхняя граница нормы, -2 – нижняя граница нормы).

Также оценивали темпы роста пациентов за период от рождения до начала заболевания, а также за 3-летний период наблюдения в клинике.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel 2010, SPSS 15.0. Количественные переменные представляли в виде средних значений±стандартное отклонение, качественные – в виде числа наблюдений и доли от общего числа пациентов (в %). Достоверность различий между различными уровнями тестируемого фактора уточняли с помощью критерия Стьюдента. Достоверным считали уровень различия при  $p < 0,05$ . Для каждого из предполагаемых факторов риска развития задержки роста рассчитывали относительный риск (ОР), коэффициент корреляции.

### Результаты

Результаты анализа роста и скорости роста пациентов, включенных в исследование, показали, что среди 101 обследованного ребенка с ЮСД

были дети как с нарушениями роста, так и с нормальными показателями роста и его скорости, на основании чего все пациенты были разделены на 4 группы:

- 1-ю группу составили 6 детей (5,9%) с задержкой роста (SDS роста < -2);
- 2-ю группу составили 16 детей (15,8%) с нормальными показателями роста (-2 < SDS роста < +2), но со снижением скорости роста (SDS скорости роста < -2);
- 3-ю группу составили 72 ребенка (71,3%) с нормальными показателями роста (-2 < SDS роста < +2) и скорости роста (-2 < SDS скорости роста);
- 4-ю группу составили 7 детей (7%) с высокорослостью (SDS роста > +2).

С целью выявления факторов, оказывающих влияние на рост пациентов с ЮСД, у всех детей, которые принимали участие в исследовании, проанализировали возраст дебюта заболевания, длительность болезни, форму заболевания (табл. 2).

В целом, среди пациентов с задержкой роста ЮСД дебютировала в возрасте младше 4 лет значительно чаще, чем среди пациентов, у которых задержки роста не было. Относительный риск (ОР) задержки роста у детей с дебютом ЮСД до возраста 4 лет был в 2,37 раз выше, чем у заболевших в более старшем возрасте (ОР=2,37; 95% ДИ=0,97–5,78), что свидетельствует о неблагоприятном влиянии раннего дебюта ЮСД на последующий рост детей.

Проанализировав длительность заболевания к моменту обследования с оценкой роста больных ЮСД, мы установили, что у детей 1-й группы с задержкой роста доля пациентов с длительностью заболевания более 5 лет была наибольшей и составила 50%. Относительный риск задержки роста детей, длительность ЮСД у которых составила более 5 лет, был в 2,74 раза более высоким (ОР=2,74; 95% ДИ=0,58–12,76).

Как оказалось, наиболее значимое влияние на рост оказывала форма заболевания. При сопоставлении показателей роста у больных с

Различия SDS целевого конечного роста и SDS фактического роста у пациентов с ЮСД

Показатели	1-я группа (n=6)	P <sub>1-3</sub>	2-я группа (n=16)	P <sub>2-3</sub>	3-я группа (n=72)	P <sub>3-4</sub>	4-я группа (n=7)
SDS целевого конечного роста, см	-0,05±0,33 (-0,5÷+0,3)	0,056	0,4±0,49 (+0,13÷+1,33)	0,86	0,3±0,44 (-0,5÷+1,33)	0,056	0,53±0,51 (-0,13÷+1,33)
Разница SDS фактического роста и SDS целевого роста	-2,46±0,81 (-4,03÷-1,86)	<0,01	-1,04±0,58 (-2,39÷+0,33)	0,007	-0,57±0,45 (-2,39÷+0,91)	0,6	1,66±0,89 (+0,68÷+3,26)

Таблица 4

Зависимость показателей роста и скорости роста больных ЮСД от длительности терапии и величины суммарной дозы ГК

Показатели	1-я группа (n=6)	P <sub>1-3</sub>	2-я группа (n=16)	P <sub>2-3</sub>	3-я группа (n=72)	P <sub>3-4</sub>	4-я группа (n=7)
Возраст начала лечения ГК, годы	7,3±2,9	0,44	5,8±3,7	0,6	6,3±2,6	0,66	6,1±3,9
Продолжительность ГК-терапии, годы	3,4±1,7	0,51	1,8±0,8	0,17	2,7±1,4	0,87	2,3±0,5
Суммарная курсовая доза ГК, мг/кг	306,5±217,3	0,21	169,2±102,1	0,2	210,5±100,3	0,75	201,6±81

ЮССД и ЮОСД было установлено, что в группе с задержкой роста 4 пациента из 6 (66,6%) страдали ЮССД, в группе пациентов со снижением скорости роста ЮССД была выявлена у 3 из 16 пациентов (18,8%). В группе пациентов с нормальными показателями роста и скорости роста ЮССД была лишь у 8 из 72 больных (12,5%), а в группе высокорослых – у 3 из 7 (42,8%). Таким образом, отставание в росте отмечалось у 4 из 18 детей с системной ЮСД и лишь у 2 из 83 больных с ограниченной ЮСД.

Относительный риск задержки роста у детей с системным поражением был в 9,22 раз выше, чем у детей с ограниченным (ОР=9,22; 95% ДИ=1,8–46,5). Для оценки значения наследственных особенностей в прогнозировании роста больных ЮСД были проанализированы показатели роста их родителей (табл. 3).

Тот факт, что показатели SDS целевого роста детей и SDS их фактического роста на момент осмотра различались между собой, заслуживает особого внимания. Можно предполагать, что отставание от целевого роста в 1-й и 2-й группах было обусловлено как тяжелым течением основного заболевания у детей, так и более длительным приемом ГК. Именно сочетание двух вышеперечисленных факторов приводило к отставанию в росте у таких пациентов при нормальном генетически запрограммированном его показателе.

Изучив корреляционную связь между фактическим и целевым ростом у детей, получавших ГК, и у детей, не получавших препараты этой группы, мы выявили достоверные различия. Коэффициент корреляции между фактическим и целевым ростом был выше у пациентов, не получающих ГК ( $r=0,66$ ,  $p=0,017$ ), по сравнению с

пациентами, которые находились на терапии ГК ( $r=0,41$ ,  $p=0,025$ ). Этот факт свидетельствует о некотором ослаблении взаимосвязи между целевым и фактическим ростом у тех детей, которые получали ГК-терапию.

Также следует отметить, что в группе пациентов с ЮСД, у которых была задержка роста, у 3 из 6 детей (50%) рост матери был менее 165 см, а у детей без задержки роста – у 21 из 95 детей (22,1%) (ОР=2,36; 95% ДИ=0,46–11,92). Рост отца менее 175 см был у 2 из 6 детей (33,3%) с задержкой роста и у 23 из 95 (24,2%) пациентов с ЮСД без задержки роста (ОР=1,3; 95% ДИ=0,25–6,72). Таким образом, рост матери менее 165 см и рост отца менее 175 см можно рассматривать как неблагоприятные факторы в отношении риска развития задержки роста у детей с ЮСД.

Из 70 детей, которые находились на терапии ГК, отставание в росте отмечалось у 5 (7,1%). У пациентов, которые ГК не получали, задержка роста была только у одного из 31 (3,2%). В целом, в наблюдаемой нами группе пациентов с ЮСД у детей, получавших ГК, относительный риск задержки роста был в 2,2 раза выше, чем у больных, не получавших ГК (ОР=2,2; ДИ 95% 0,3–19,1).

С учетом широко известных данных об отрицательном воздействии ГК-терапии на рост детей, нами было детально проанализировано значение таких ее аспектов, как продолжительность, курсовая доза, а также возраст начала ГК-терапии у больных ЮСД (табл. 4).

Как показано в табл. 4, в группе пациентов с задержкой роста общая продолжительность терапии ГК, а также суммарная курсовая доза ГК были наибольшими. Однако статистически зна-



Соотношение SDS скорости роста и среднесуточной дозы ГК в течение года у пациентов с ЮСД за 3-летний период наблюдения

SDS скорости роста	1 год ГК-терапии (n=70)	Средне-суточная доза ГК в течение года, мг/кг/сут	2-й год ГК-терапии (n=58)	Средне-суточная доза ГК в течение года, мг/кг/сут	3-й год ГК-терапии (n=57)	Средне-суточная доза ГК в течение года, мг/кг/сут
Менее -1	24 (34,3%)	0,32±0,07	10 (17,3%)	0,24±0,08	11 (19,2%)	0,23±0,06
-1÷+1	35 (50%)	0,2±0,08	41 (70,7%)	0,21±0,07	40 (70,2%)	0,16±0,03
Более +1	11 (15,7%)	0,18±0,07	7 (12%)	0,18±0,04	6 (10,6%)	0,12±0,04

чимой связи между длительностью ГК-терапии и SDS роста нами выявлено не было ( $r=0,006$ ,  $p=0,18$ ). С учетом того факта, что возраст начала лечения в группе пациентов с задержкой роста был больше, чем в остальных группах, можно предположить, что пациенты с задержкой роста своевременно не получили необходимого лечения, и прогрессирование основного заболевания оказало негативное влияние на темпы их роста, что и привело к его задержке.

С целью определения дозы ГК, на которой у пациентов с ЮСД отмечается нормализация темпов роста, нами было проанализирована связь SDS скорости роста и среднесуточной дозы ГК в течение года у пациентов с ЮСД, которые получали ГК-терапию (табл. 5).

Как следует из табл. 5, на 1-м году терапии ГК снижение темпов роста (SDS скорости менее -1) отмечалось у 34,3% больных. В последующем доля детей с SDS скорости роста менее -1 значительно уменьшилась и на протяжении 2-го и 3-го годов ГК-терапии составляла 17,3–19,2%. В этот период среднегодовая среднесуточная доза ГК у большинства пациентов с ЮСД была снижена до 0,2 мг/кг/сут (по преднизолону) и менее.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что терапия ГК в дозе более 0,2 мг/кг/сут ведет к снижению скорости роста у пациентов с ЮСД и может определяться как фактор риска развития задержки роста у таких больных. По мере снижения суточной дозы ГК до 0,2 мг/кг/сут и менее у большинства больных ЮСД наблюдается восстановление темпов роста, и риск развития задержки роста снижается.

### Обсуждение

Причины снижения темпов роста и, как следствие, возможное развитие задержки роста при хронических заболеваниях (в частности, при ЮСД) объясняются множеством факторов, в т.ч. патогенетическими характеристиками основного заболевания [12, 22, 24, 25].

При ДБСТ имеет место гиперпродукция цитокинов различных классов, которые оказывают блокирующее действие на ростовые факторы в органах-мишенях, приводя к снижению темпов роста и, как следствие, в ряде случаев к задержке роста. Данный факт подтверждает нор-

мализация темпов роста при назначении антицитокиновой терапии у таких пациентов [24].

Анализ динамики роста 101 ребенка с ЮСД показал, что частота задержки роста у пациентов, принимавших участие в исследовании, была достаточно низкой и составила 5,94% (6 детей), что лишь незначительно превышает данный показатель в популяции детей без ЮСД (3%). Еще у 16 пациентов (15,8%) отмечалось снижение темпов роста.

В качестве факторов, оказывающих влияние на рост у пациентов с ЮСД, рассматривались форма заболевания, прием ГК, возраст дебюта заболевания, возраст начала ГК-терапии, рост родителей.

Согласно полученным данным, наличие системной формы ЮСД оказывает наибольшее влияние на формирование задержки роста. Среди наших пациентов с ЮСД отставание в росте отмечалось в 9 раз чаще, чем у пациентов с ЮОСД (ОР=9,22; 95% ДИ=1,8–46,5). Таким образом, форма заболевания является наиболее значимым фактором риска развития задержки роста у пациентов с ЮСД, что согласуется с литературными данными [1, 5, 17, 25].

Еще одним фактором риска задержки роста является длительность заболевания. ОР был наибольшим для детей с дебютом ЮСД в возрасте младше 4 лет (2,37; 95% ДИ 0,97–5,78) и при длительности заболевания более 5 лет (ОР=2,74; 95% ДИ 0,58–12,76). Таким образом, ранний дебют и большая длительность заболевания более чем в 2 раза повышали риск задержки роста пациентов с ЮСД.

Низкий рост родителей – еще один фактор риска задержки роста у пациентов с ЮСД. В группе пациентов с задержкой роста рост матери был ниже среднего у половины детей, а у детей без задержки роста – лишь у каждого 5-го. Рост отца был ниже среднего у  $1/3$  детей с задержкой роста и у  $1/4$  детей без задержки роста.

Интересные данные получены при анализе влияния приема ГК на рост пациентов. Считается, что терапия ГК вносит свой вклад в формирование задержки роста и снижение скорости роста у пациентов с ЮСД. Предполагается, что ГК ингибируют эффект инсулиноподобных факторов роста, оказывают стимулирующее действие на соматостатин, который подавляет выра-

ботку соматотропного гормона, а также оказывают катаболическое действие на хондробласты. С другой стороны, ГК назначаются пациентам с более тяжелым течением заболевания, что в свою очередь может тормозить рост, а раннее назначение ГК может приводить к более быстрому достижению ремиссии [13, 14, 20].

Большинство пациентов с задержкой роста (83,3%) и со снижением скорости роста (87,5%) получали ГК-терапию. Относительный риск задержки роста у пациентов, находившихся на ГК-терапии, составил 2,23 (95%, ДИ=0,3–19,1), что свидетельствует о роли ГК в формировании задержки роста. Однако достоверных различий по суммарной дозе ГК, суммарной длительности приема ГК, длительности приема терапевтической дозы, а также длительности приема поддерживающей дозы между группами пациентов с нормальными и сниженными показателями роста и скорости роста выявлено не было. Полученные данные свидетельствуют, что данный фактор риска не является наиболее неблагоприятным. Это позволяет развеять опасения педиатра при назначении ГК пациентам с ЮСД в случаях, когда это действительно необходимо.

При оценке влияния интенсивности терапии ГК на скорость роста у пациентов с ЮСД установлено, что при снижении дозы ГК до 0,2 мг/кг/сут и менее темпы роста у пациентов с ЮСД восстанавливаются, что свидетельствует о низком риске развития задержки роста у пациентов, применяющих ГК в дозе 0,2 мг/кг/сут и менее.

## Литература

1. Генне Н.А., Подчерняева Н.С., Лыскина Г.А. Руководство по детской ревматологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
2. Невская Т.А., Гусева Н.Г., Раденска-Лоповок С.Г., Сперанский А.И. Т-клеточные иммунные нарушения при ранней системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2006; 4: 35–44.
3. Adrovic A, Oztunc F, Barut K, Koka A, Gojak R, Demir T, Oztunc F, Kasapcopur O. The frequency of pulmonary hypertension in patients with juvenile scleroderma. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2015; 15 (4): 30–35.
4. Elhai M, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Systemic sclerosis at the crossroad of polyautoimmunity. *Autoimmune Rev.* 2013; 12 (11): 1052–1057.
5. Foeldvari I. New development in systemic and localized scleroderma. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2013; 39 (4): 905–920.
6. Li SC, Torok KS, Pope E, Dedeoglu F, Hong S, Heidi J, Rabinovich E, Ronald L, Higgins G, Fergusson P, Lasky A, Baszis K, Becker M, Campillo S, Cartwright V, Cidon M, Inman J, Jerath R, O'Neil K, Vora S, Zeff A, Wallace C, Ilowite N, Fuhlbrigge R. Development of consensus treatment plans for juvenile localized scleroderma: a roadmap toward comparative effectiveness studies in juvenile localized scleroderma. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2012; 64 (8): 1175–1185.
7. McCann LJ, Pain CE. A Practical Approach to Juvenile Dermatomyositis and Juvenile Scleroderma. *Indian Journal of Pediatrics.* 2016; 83 (2): 163–171.
8. Pain CE, Constantin T, Toplak N, Moll M., Iking-Konert C, Piotto D, Aktay-Ayaz N, Nemcova D, Hoeger P, Cutolo M, Smith V, Foeldvari I. Raynaud's syndrome in children: systematic review and development of recommendations for assessment and monitoring. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2016; 100 (5): 200–206.
9. Zulian F, Athreya B, Laxer R, Nelson A, Feitosa de Olivera S.K, Punaro M.G, Cuttica R, Higgins G.C, Van Suijlekom W.A, Moore T.L, Lindsley C, Garcia-Consuegra J, Esteves Hilario M.O, Lepore L, Silva C.A, Machado C, Garay S.M, Uziel Y, Martini G, Foeldvari I, Peserico A, Woo P, Harper J. Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. *Rheumatology (Oxford).* 2006; 45 (5): 614–620.
10. Zulian F, Cuffaro G, Sperotto F. Scleroderma in children: an update. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2013; 25 (5): 643–650.
11. Borowiec A, Dabrowski R, Wozniak J, Jasek S, Chwyczo T, Kowalik I, Musiej-Nowakowska E, Szwed H. Cardiovascular assessment of asymptomatic patients with juvenile-onset localized and systemic scleroderma: 10 years prospective observation. *Scand. J. Rheumatol.* 2012; 41 (1): 33–38.
12. Kyle UG, Shekerdemian LS, Coss-Bu JA. Growth failure and nutrition considerations in chronic childhood wasting diseases. 2015; 30 (2): 227–238.
13. LeBlanc CM, Ma J, Taljaard M, Roth J, Scuccimari R, Miettinen P, Lang B, Huber A, Houghton K, Jaremko J, Ho J, Shenouda N, Matzinger M-A, Lentle B, Stein R, Sbrocchi A-M, Oen K, Rodd C, Jurencak R, Cummings E, Couch R, Cabral D, Atkinson S, Alos N, Rauch F, Siminoski K, Ward L. Incident Vertebral Fractures and Risk Factors in the First Three Years Following Glucocorticoid Initiation Among Pediatric Patients With Rheumatic Disorders. *J. Bone Miner. Res.* 2015; 30 (9): 1667–1675.
14. Дедов И.И., Петеркова В.А. Руководство по детской эндокринологии. М.: Универсум паблшинг, 2006.
15. Groot N, Pileggi G, Sandoval CB, Grein I, Berbers G, Paes V, Ferriani L, Wulfraat N, Sytze de Roock. Varicella vaccination elicits a humoral and cellular response in children with rheumatic diseases using immune suppressive treatment. *Vaccine.* 2017; 35 (15): 2818–2822.
16. Bechtold S, Dalla Pozza R, Schwarz HP, Simon D. Effects of growth hormone treatment in juvenile idiopathic arthritis: bone and body composition. *Horm. Res.* 2009; 72 (1): 60–64.
17. Foeldvari I, Woulters C, Avcin T, Zulian F. Results of a multinational survey regarding preferences of paediatric

## Заключение

Таким образом, у пациентов с ЮСД были выявлены следующие наиболее прогностически значимые факторы формирования задержки роста: системная форма заболевания (ОР=9,22, 95% ДИ=1,8–46,5), длительность основного заболевания более 5 лет (ОР=2,74, 95% ДИ=0,58–12,76), возраст дебюта основного заболевания младше 4 лет (ОР=2,37, 95% ДИ=0,97–5,78). Следует признать, что терапия ГК также являлась достаточно значимым, но не основным неблагоприятным фактором развития задержки роста у больных ЮСД (ОР=2,23, 95% ДИ=0,3–19,1). Кроме того, неблагоприятными факторами в формировании задержки роста являлись рост матери менее 165 см (ОР=2,36, 95% ДИ=0,46–11,92) и рост отца менее 175 см (ОР=1,3, 95% ДИ=0,25–6,72).

Задержка роста у больных ЮСД может быть обусловлена рядом факторов, выявление которых у ребенка позволяет прогнозировать это нарушение. Наибольшее значение для задержки роста имеет наличие системной формы заболевания. Ранняя и активная терапия, вызывающая снижение активности заболевания и предупреждающая формирование тяжелого поражения внутренних органов, способствует восстановлению скорости роста пациентов и предупреждает развитие низкорослости у пациентов с ЮСД.

**Финансирование и конфликт интересов:** авторы статьи отрицают наличие конфликтов интересов и подтверждают отсутствие финансовой поддержки при подготовке данной публикации.

rheumatologists in the treatment of juvenile systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66 (11): 110–114.

18. *Gaspari S, Marcovecchio ML, Breda L, Chiarelli F.* Growth in juvenile idiopathic arthritis: the role of inflammation. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2011; 29 (1): 104–110.

19. *Okumus O, Erguven M, Deveci M, Yilmaz O, Okumus M.* Growth and bone mineralization in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Indian J. Pediatr.* 2008; 75 (3): 239–243.

20. *Weibel L, Sampaio M, Visentin M, Howell K, P. Woo, J. Harper.* Evaluation of methotrexate and corticosteroids for the treatment of localized scleroderma (morphoea) in children. *Br. J. Dermatol.* 2006; 155 (5): 1013–1020.

21. *Шарова А.А.* Нарушения роста у детей с системными заболеваниями соединительной ткани на фоне длительной глюкокортикостероидной терапии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2001.

22. *Marcovecchio ML, Mohn A, Chiarelli F.* Inflammatory

cytokines and growth in childhood. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2012; 19 (1): 57–62.

23. *Spârchez M, Lupan I, Delean D, Bizo A, Damian L, Muntean L, Tamas M-M, Bolba C, Simionescu B, Slavescu C, Felea I, Lazar C, Sparchez Z, Pednic S.* Primary complement and antibody deficiencies in autoimmune rheumatologic diseases with juvenile onset: a prospective study at two centers. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2015; 51 (13):

24. *Wong SC, MacRae VE, Gracie JA, McInnes IB, Galea P, Gardner-Medwin J, Ahmed S.* Inflammatory cytokines in juvenile idiopathic arthritis: effects on physical growth and the insulin-like-growth factor axis. *Growth Horm. IGF Res.* 2008; 18 (5): 369–378.

25. *Bugni VM, Ozaki LS, Okamoto KY, Barbosa CM.* Factors associated with adherence in children and adolescents with chronic rheumatic diseases. *J. Pediatr.* 2012; 88 (6): 483–488.

## РЕФЕРАТЫ

### СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Задача исследования – определить, связаны ли преждевременные роды (на 37<sup>0/7</sup>–38<sup>6/7</sup> недель беременности) с развитием сердечно-сосудистых патологий у детей. Материалы и методы исследования: проведен популяционный когортный анализ, включающий всех недоношенных детей, рожденных в период с 1991 по 2014 гг. в одном медицинском учреждении. В зависимости от срока гестации, роды разделили на ранние (37<sup>0/7</sup>–38<sup>6/7</sup>), своевременные (39<sup>0/7</sup>–40<sup>6/7</sup>), поздние (41<sup>0/7</sup>–41<sup>6/7</sup>) и очень поздние ( $\geq 42^{0/7}$ ). Оценивали количество случаев госпитализации детей в возрасте до 18 лет в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая болезни клапанов, гипертонию, аритмию, ревматическую лихорадку, ишемическую болезнь сердца, легочную гипертензию, панкардит, хроническую сердечную недостаточность и др. Для сравнения совокупного числа случаев госпитализации между группами использован анализ выживаемости Каплана–Мейера. Для анализа дополнительных факторов использована многопараметрическая модель Вейбулла. Результаты: в изучаемом периоде критериям включения соответствова-

ли 223 242 случая. Из них 24% ( $n=53\ 501$ ) родов произошли на раннем сроке. Госпитализация, связанная с сердечно-сосудистыми заболеваниями, значительно чаще отмечалась у недоношенных детей (0,7%), по сравнению с рожденными своевременно (0,6%), позже (0,6%) или значительно позже (0,5%,  $p=0,01$ ). Кривая выживаемости показала значительно более высокое совокупное число госпитализаций, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в группе недоношенных детей (логаранговый критерий  $p<0,001$ ). В модели Вейбулла ранние роды оказались независимым фактором риска для госпитализации, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями, по сравнению со своевременными родами (скорректированный ОР 1,16, 95% ДИ, 1,01–1,32,  $p=0,02$ ). Выводы: ранние роды независимо связаны с развитием сердечно-сосудистых заболеваний у детей по сравнению с доношенными детьми.

*Gil Gutvirtz, Tamar Wainstock, Eyal Sheiner, Daniella Landau, Asnat Walfisch. The Journal of Pediatrics.* 2018; 194: 81–86.

### СРАВНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМУЛ ДЛЯ РАСЧЕТА МАКСИМАЛЬНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ КИСЛОРОДА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Задача исследования: определить способность 8 различных формул для расчета максимального потребления кислорода ( $VO_2\max$ ), различать низкий и высокий кардиометаболический риск и определить показатели кардиореспираторной выносливости (КРВ), связанные с более благоприятным профилем кардиометаболического риска у колумбийских детей и подростков. Материалы и методы исследования: в ходе кросс-секционного исследования КРВ оценивали с помощью челночного бега на 20 м у 2870 школьников (54,5% девочек) из Боготы, Колумбия. Вычислен показатель метаболического синдрома (Met Score) в виде суммы стандартизованных по возрасту и по полу окружности талии уровней триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности, глюкозы и систолического и диастолического артериального давления. Результаты: линейный регрессионный анализ показал, что формулы

*Барнетта и др. (Barnettetal, Б) и Махара (Mahar)* были отрицательно связаны с показателем метаболического синдрома, демонстрируя самую высокую дискриминационную точность для определения низкого/высокого кардиометаболического риска у обоих полов и обеих возрастных групп (9–12 лет и 13–17 лет). Авторы рекомендуют использовать формулу Барнетта и др. (Б) для мальчиков и девочек,  $VO_2\max = 25,8 \cdot (6,6 \cdot G \cdot 0,2 \cdot (\text{масса тела} + 3,2 \cdot (\text{конечная скорость})))$ , где  $G$  – пол (мужской = 0; женский = 1), для классификации метаболических рисков у детей и подростков. Показатели КРВ могут служить количественным маркером более здорового сердечно-сосудистого профиля у колумбийских детей и подростков.

*Robinson Ramírez-Vélez, Jorge Enrique Correa-Bautista, Jorge Mota, Antonio Garcia-Hermoso. The Journal of Pediatrics.* 2018; 194: 152–157.