

концентрации тиролиберина приводят к секреции ТТГ с измененной структурой, что в свою очередь отражается на его биологической активности. Р. Бек-Рессоз и соавт. [6] указывают на то, что в этих случаях длительное (20–30 дней) введение тиролиберина способно не только увеличить концентрацию ТТГ в сыворотке крови, но и привести к увеличению его биологической активности.

Выводы

1. У пациентов с центральным гипотиреозом вследствие врожденного гипопитуитаризма уровень ТТГ сохраняется в пределах нормальных значений, характерных для здоровых лиц; регистрируется постепенное возрастное снижение базальной секреции ТТГ.

2. При центральном гипотиреозе сохраняется механизм регуляции секреции ТТГ по принципу отрицательной обратной связи — на фоне заместительной тиреоидной терапии уровень ТТГ снижается.

3. При врожденном гипопитуитаризме ТТГ не является основным диагностическим маркером наличия вторичного гипотиреоза. Абсолютное большинство пациентов имеют нормальные или повышенные значения базального ТТГ. Определяющим критерием диагностики центрального гипотиреоза у этих пациентов являются низкие уровни свТ₄.

4. При вторичном гипотиреозе потребность в тиреоидных препаратах уменьшается с возрастом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Эндокринология. — М., 1998. — С. 178–181.
2. Герасимов Г. А. // Пробл. эндокринологии. — 1992. — № 6. — С. 26–27.
3. Лавин Н. Эндокринология. — М., 1999. — С. 623–632.
4. Мельниченко Г. А. // Рус. мед. журн. — 1999. — № 7. — С. 15–18.
5. Adriaanse R., Romijn J. A., Endert E. et al. // Acta Endocrinol. — 1992. — Vol. 126, N 3. — P. 206–212.
6. Beck-Peccoz P., Amr S., Menezes-Ferreira M. M. et al. // N. Engl. J. Med. — 1985. — Vol. 312, N 17. — P. 1085–1090.
7. De Croot L. J. et al. Endocrinology. — 2nd Ed. — Washington, 1989. — P. 702–717.
8. Emerson C. H. // Med. Clin. N. Am. — 1985. — Vol. 69, N 5. — P. 1019–1034.
9. Fisher D. A., Nelson J. C. et al. // Thyroid. — 2000. — Vol. 10, N 3. — P. 229–234.
10. Hay I. D. et al. // Ann. Intern. Med. — 1981. — Vol. 95. — P. 456–457.
11. Horimoto M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80, N 4. — P. 1124–1128.
12. Larsen P. R. // N. Engl. J. Med. — 1982. — Vol. 306. — P. 23.
13. LoPresti J. S. // Otolaryngol. Clin. N. Am. — 1996. — Vol. 29, N 4. — P. 557–575.
14. Persani L. // Thyroid. — 1998. — Vol. 8, N 10. — P. 941–946.
15. Persani L., Ferretti E., Borgato S. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 10. — P. 3631–3635.
16. Sawin C. T. et al. // Am. J. Med. — 1991. — Vol. 75. — P. 206–209.
17. Samuels M. H., Ridgway E. C. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1992. — Vol. 21, N 4. — P. 903–919.
18. Valensi P., Warnet A., Lajeunie E. et al. // Med. Sci. Res. — 1990. — Vol. 18. — P. 695–696.
19. Vuissoz J. M., Deladoey J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 9. — P. 4468–4471.

Поступила 15.01.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616-007.213-02:616-002.77-085.357:577.175.53]-053.2-07

А. А. Шарова, Н. Н. Волеводз, В. А. Петеркова

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ РОСТРЕГУЛИРУЮЩЕЙ СИСТЕМЫ И ПРИМЕНЕНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ГОРМОНА РОСТА (ГЕНОТРОПИНА) У ДЕТЕЙ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И НАРУШЕНИЕМ РОСТА НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ

Кафедра детских болезней ММА им. И. М. Сеченова, детское отделение ЭНЦ РАМН, Москва

В статье представлены результаты исследования состояния рострегулирующей системы (СТГ—инсулиноподобный фактор роста 1—периферические ткани) у 39 детей с ревматическими заболеваниями, получавших длительную непрерывную глюкокортикостероидную терапию. Из них 6 пациентов получали рекомбинантный гормон роста (рГР) (генотропин) для коррекции стероидной задержки роста. Терапия рГР в течение 12 мес позволила не только добиться ускорения темпов роста, но и способствовала уменьшению проявлений медикаментозного гиперкортицизма, не оказывая значимого влияния на течение основного заболевания.

The paper presents the results of an investigation of the growth-regulating system (STH — insulin-like growth factor 1 — peripheral tissues) in 39 children with rheumatic diseases on long-term continuous glucocorticosteroid therapy. Of them, 6 patients received recombinant growth hormone (R-GH) (Genotropin) for correction of steroidal growth retardation. Twelve-month r-GH therapy made it possible not only to accelerate growth rates, but contributed to diminished manifestations of drug-induced hypercorticism without exerting a significant impact in the course of the underlying disease.

Ревматические заболевания (РЗ) у детей объединяют группу болезней, характеризующихся хроническим течением и прогрессирующим поражением различных органов и систем, в первую очередь опорно-двигательного аппарата [2]. Применение глюкокортикостероидов (ГКС) кардинально изме-

нило прогноз указанных болезней и значительно увеличило продолжительность жизни больных. Лечение ГКС дает быстрый противовоспалительный и иммуносупрессивный эффект. Однако их длительное использование вызывает развитие синдрома Иценко—Кушинга, стероидного остеопороза, а

у детей — и задержку роста. Низкорослость наряду с проявлениями ятрогенного синдрома Иценко—Кушинга приводит к серьезной психологической дезадаптации детей и подростков и их социальной депривации [25].

Лечение и профилактика нарушения роста вследствие длительной стероидной терапии до сих пор остаются нерешенными проблемами современной медицины. Единственной возможностью восстановления темпов роста является снижение дозы, а по возможности — отмена ГКС. Однако, учитывая высокий риск обострения основного заболевания, это возможно лишь в редких случаях.

Угнетающее влияние ГКС на линейный рост детей известно давно, но механизм его до конца не изучен. Считается, что ГКС могут оказывать отрицательное влияние на все звенья рострегулирующей системы: гормон роста (ГР) — инсулиноподобный ростовой фактор 1 (ИРФ-1) — периферические ткани.

ГР регулирует ряд метаболических и физиологических процессов, нередко выступая в роли антагониста ГКС по своему влиянию на процессы роста, жировой и белковый обмен, костный метаболизм и др. [1, 6]. Поэтому одним из перспективных методов коррекции стероидной задержки роста в настоящее время является применение рекомбинантного ГР (рГР).

Целью настоящего исследования явились изучение состояния рострегулирующей системы у детей с РЗ, получающих длительную непрерывную ГКС-терапию, и оценка эффективности и безопасности применения рГР генотропина ("Фармация", США) у части больных.

Материалы и методы

Обследованы 29 девочек и 11 мальчиков в возрасте от 4 до 16 лет (средний возраст $12,31 \pm 0,3$ года) с различными формами РЗ и низкорослостью. Из них 11 больных страдали ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА), 14 — системной красной волчанкой (СКВ), 8 — дерматомиозитом (ДМ) и 6 — системной склеродермией (ССД). Все дети в течение длительного времени (от 18 до 108 мес) получали ГКС-терапию перорально (36 больных) и/или внутрисуставно (11 больных ЮРА).

Обследованные дети до начала заболевания и ГКС-терапии характеризовались нормальными весоростовыми показателями. Масса тела и рост детей при рождении, рост родителей соответствовали среднепопуляционным показателям.

Оценку физического развития у всех пациентов проводили с определением роста (в см) и скорости роста (в см/год). Показатели роста сравнивали с данными перцентильных таблиц роста для детей европейской расы, разработанных Дж. Таннер [4]. Данные трансформировались в показатели стандартного отклонения от средней величины — SDS (Standart Deviation Score) роста, характеризующие степень отклонения роста и скорости роста ребенка от среднего роста в популяции для данного хронологического возраста и пола.

Оценку степени дифференцировки костей скелета проводили по данным рентгенографии кистей

рук с лучезапястными суставами с определением костного возраста (КВ) по нормам, разработанным Грейлихом и Пайлом [18].

Степень полового созревания детей оценивали по классификации J. Tanner (1968).

Для оценки состояния соматотропной функции гипофиза у всех детей проводили стандартный фармакологический тест с клофелином ($0,15 \text{ мг/м}^2$ поверхности тела). Тотальный дефицит ГР определялся при его значениях менее 7 нг/мл , частичный дефицит — при показателях от $7,1$ до 10 нг/мл .

Концентрацию ИРФ-1 в сыворотке крови исследовали радиоиммунологическим методом (тест-система DSL-10-2800 ACTIVE™). Содержание ИРФ-1 оценивали по возрастным нормам, разработанным для используемой тест-системы.

Среди пациентов с низкими показателями пиковой концентрации ГР была отобрана группа из 6 детей (5 девочек и 1 мальчик), которым назначали рГР человека генотропин ("Фармация", США) в суточной дозе $0,1 \text{ МЕ/кг}$ в виде ежедневных подкожных инъекций. Длительность терапии генотропином составила 12 мес.

Эффективность и безопасность терапии рГР оценивали по динамике роста больных, клинико-лабораторным показателям течения основного заболевания (самочувствие больных, количество и характер обострений РЗ, изменения лабораторных показателей, необходимость коррекции терапии) и уровню глюкозы в сыворотке крови натощак. Обследование пациентов проводили каждые 3 мес в течение всего периода лечения генотропином.

Результаты представлены в виде средних $\pm$ стандартная ошибка, минимальных и максимальных значений (минимум—максимум). Статистическую обработку проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

У всех обследованных детей с РЗ отмечено выраженное отставание в росте: среднее SDS роста составило $-3,01 \pm 0,23$ (от $-4,8$ до $-2,0$), средний показатель SDS скорости роста детей $-4,87 \pm 0,68$ (от $-7,22$ до -2).

Результаты анализа КВ показали, что почти у половины (47,37%) обследованных детей имелось отставание КВ от хронологического возраста на 2 года и более. Из них у 8 (20,51%) детей выявлено выраженное отставание КВ (отношение КВ/хронологический возраст менее 0,7).

В целом задержка полового развития зарегистрирована у 28 (78%) детей, наступление менархе отмечено у 6 (66,7%) из 9 девочек в возрасте 15,5 лет и старше. Средний возраст наступления менархе составлял $14,35 \pm 1,19$ года (11—16 лет).

Тотальный дефицит ГР ($3,9 \pm 0,78 \text{ нг/мл}$; $0,8$ — $6,7 \text{ нг/мл}$) по результатам стимуляционного теста с клофелином выявлен у 13 (33,3%) детей, парциальный — у 3 пациентов ($8,2 \pm 0,45 \text{ нг/мл}$; $7,8$ — $10,0 \text{ нг/мл}$). У остальных детей показатели пиковой концентрации ГР при проведении стимуляционного теста были нормальными.

Средний уровень ИРФ-1 составлял $240,52 \pm 30,57$ нг/мл (24—510 нг/мл). У 12 пациентов уровень ИРФ-1 был снижен, а у 2 детей его концентрация находилась на нижней границе нормы.

Содержание ИРФ-1 в сыворотке крови зависело от возраста ребенка на момент обследования ($r = 0,40$; $p < 0,05$), возраста к моменту начала ГКС-терапии ($r = 0,31$; $p < 0,05$), величины КВ ($r = 0,43$; $p < 0,05$).

Концентрация ИРФ-1 зависела от показателей скорости роста еще до начала лечения ГКС ($r = 0,47$; $p < 0,05$) и от величины пиковой концентрации ГР в стимуляционной пробе с клофелином ($r = 0,31$; $p < 0,05$).

В группу пациентов, получавших рГР, вошли 6 детей в возрасте от 4 до 16 лет, из них 3 больных ЮРА, 2 — ДМ и 1 — СКВ.

У 2 пациентов отмечалось часто рецидивирующее, быстро прогрессирующее течение ЮРА. У 1 пациентки наблюдалась суставная форма ЮРА с умеренной клинической и гуморальной активностью. У остальных пациентов (с СКВ и ДМ) в течение последних 2 лет наблюдения отмечена ремиссия основного заболевания.

Все наблюдаемые дети получали ГКС-терапию в течение длительного времени: $73,0 \pm 13,4$ мес (33—118 мес). Из них 3 ребенка непрерывно перорально принимали ГКС (метилпреднизолон или преднизолон) в дозе $0,25 \pm 0,03$ мг/кг ($0,2—0,3$ мг/кг). Одна пациентка получала ГКС только в виде внутрисуставных инъекций и пульсовых внутривенных введений в периоды обострения. Двое больных получали комбинированную стероидную терапию как перорально ($0,1$ мг/кг), так и в виде внутрисуставных инъекций в период обострений.

Помимо ГКС, пациенты с ЮРА принимали нестероидные противовоспалительные препараты и метотрексат ($3,75—12,5$ мг в неделю).

До начала лечения генотропином среднее SDS роста детей составило $-3,37 \pm 0,35$ (от $-4,6$ до $-2,2$), средний показатель SDS скорости роста $-5,15 \pm 0,73$ (от $-7,16$ до -2). За последний год до назначения генотропина 5 пациентов не выросли совсем, и только 1 больная подросла на 2,1 см.

Выраженное отставание КВ от хронологического (на 4 и 5 лет) выявлено у 2 больных. У остальных детей КВ соответствовал хронологическому или отставал не более чем на 1 год.

Пиковые значения ГР в стимуляционном тесте с клофелином и концентрация ИРФ-1 у больных до назначения генотропина представлены в таблице.

Пиковые значения ГР в стимуляционном тесте с клофелином и концентрация ИРФ-1 у обследованных больных

Пациент	ГР, нг/мл	ИРФ-1, нг/мл
1	6,6	139 (норма 40—194)
2	2,62	189 (норма 148—495)
3	3,06	294 (норма 148—495)
4	4,89	142 (норма 145—460)
5	3,94	260 (норма 148—495)
6	5,4	29 (норма 148—495)

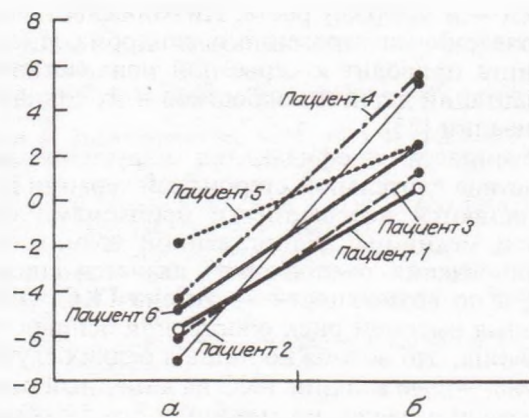


Рис. 1. Динамика показателей SDS скорости роста детей на фоне лечения генотропином.

По оси ординат — SDS скорости роста (в см/год); по оси абсцисс: а — SDS скорости роста до лечения ГР; б — SDS скорости роста после лечения ГР.

До назначения генотропина концентрация глюкозы в сыворотке крови натащак у всех пациентов была в пределах нормальных значений (от 3,8 до 5,5 ммоль/л).

Лечение генотропином, несмотря на продолжающийся прием ГКС, привело к увеличению скорости роста у всех детей (рис. 1): прибавка в росте составила от 3 до 14 см, что соответствовало скорости роста от 2,7 до 12,2 см/год. Наименьшая прибавка роста отмечена у девочки с относительно высокой среднесуточной дозой преднизолона — 0,3 мг/кг (2,7 см/год).

Соответственно SDS роста увеличилось с $-3,37 \pm 0,35$ до $-2,92 \pm 0,36$ ($p < 0,05$) (рис. 2).

Следует отметить, что за счет увеличения роста и перераспределения подкожной жировой клетчатки у всех детей отмечено уменьшение внешних проявлений медикаментозного гиперкортицизма.

КВ у всех пациентов за время лечения рГР менялся незначительно. При динамическом ежемесячном контроле уровня глюкозы в сыворотке крови натащак значимых колебаний и повышения

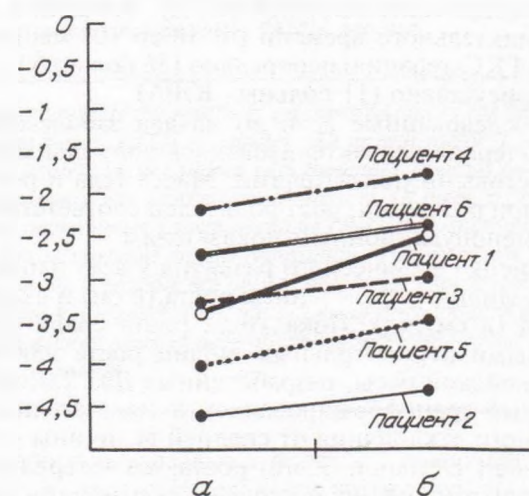


Рис. 2. Динамика показателей SDS роста детей на фоне лечения генотропином.

По оси ординат — SDS роста (в см); по оси абсцисс: а — SDS роста до лечения ГР; б — SDS роста после лечения ГР.

данного показателя не выявлено ни у одного больного.

На протяжении всего курса лечения рГР серьезных побочных эффектов, потребовавших отмены препарата, не выявлено ни у одного больного. У 1 пациента с ЮРА через 3 мес от начала приема генотропина наблюдались умеренной степени выраженности боли в мышцах ног, которые быстро купировались при подключении препаратов магния и кальция. В дальнейшем миалгии не рецидивировали. У 1 пациентки с ДМ в первые 2 нед лечения генотропином отмечалась легкая пастозность стоп и лица, которая в дальнейшем исчезла самостоятельно.

На протяжении всего периода лечения рГР ни у одного больного признаков ухудшения течения основного заболевания не было. У пациенток с СКВ и ДМ сохранялось стабильное состояние ремиссии, дозы перорально получаемых ГКС оставались неизменными на протяжении всего периода наблюдения. У 1 пациентки с ДМ и распространенным кальцинозом отмечена положительная динамика в течении болезни в виде уменьшения размеров и фрагментации крупных кальцинатов, а также исчезновения нескольких мелких. Ежедневная доза преднизолона у нее была снижена с 10 до 7,5 мг.

У пациентки с суставной формой ЮРА за 6 мес лечения генотропином признаков обострения суставного синдрома не было, что позволило снизить дозу перорально получаемого метилпреднизолона с 4 до 2 мг/сут. У 2 пациентов с системной формой ЮРА во время применения генотропина отмечено несколько обострений заболевания в виде суставного и кожного синдромов, нарастания лабораторных показателей воспалительной активности, однако их частота и выраженность были такими же, как и в годы, предшествовавшие назначению рГР, и не потребовали усиления иммуносупрессивной терапии.

В проведенном исследовании дети характеризовались значительной задержкой роста. Механизм развития низкорослости при РЗ сложен. Раннее начало тяжелого заболевания может нарушать рост в критические периоды детства и приводить к постоянному отставанию в дальнейшем. Дебют болезни в более поздние сроки нередко влечет за собой замедление темпов роста и задержку пубертата [21]. У детей и подростков, страдающих РЗ, приходится использовать в течение длительного времени высокие дозы ГКС, которые нередко усугубляют отставание в росте.

Результаты проведенного исследования показали, что длительный прием ГКС у 78% детей сопровождался задержкой полового развития, а отставание КВ от хронологического зарегистрировано почти у половины обследованных больных (47,37%).

Возможно, это связано с тем, что ГКС, угнетая секрецию надпочечниковых половых стероидов, нарушают тем самым активацию системы гипоталамус—гипофиз—гонады [5]. Как известно, половые гормоны вызывают ускорение созревания костной ткани, что сопровождается появлением новых точек окостенения и в конечном счете закрытием зон роста [3]. Поэтому у пациентов с отставанием

полового развития происходит замедление созревания кости и отставание КВ от хронологического возраста.

В настоящее время многие звенья патогенеза стероидной задержки роста остаются неясными [22]. Ряд авторов, исследовавших эту проблему, отмечали, что ГКС отрицательно влияют на секрецию как ГР [19, 24], так и ИРФ-1, а также на количество и аффинность периферических рецепторов к ним [17, 30, 33].

По результатам проведенного исследования соматотропной функции гипофиза выявлено, что 33,3% детей имели снижение выброса ГР в стимуляционной пробе с клофелином. Примерно такие же данные получены и некоторыми зарубежными авторами при исследовании стимулированной секреции ГР у детей, находящихся на длительной стероидной терапии по поводу различных заболеваний [15, 20].

Данные о характере изменений профиля секреции ГР у детей с РЗ противоречивы. С одной стороны, в ряде исследований было показано, что 24-часовой профиль секреции ГР у детей, страдающих ЮРА, практически не отличался от такового у здоровых низкорослых детей, с другой — при оценке состояния соматотропной функции гипофиза с использованием стимуляционных тестов с клофелином D. Johnston у половины обследованных детей, страдающих ЮРА, выявил изолированную форму недостаточности ГР. Трудно сказать, является ли выявленная соматотропная недостаточность врожденной или приобретенной вследствие основного заболевания и длительной ГКС-терапии [21].

Проведенное исследование показало, что длительная ГКС-терапия оказывает отрицательное влияние и на периферическое звено рострегулирующей системы: примерно у 1/3 больных выявлялся сниженный уровень ИРФ-1. Полученные результаты согласуются с данными зарубежных исследователей [23, 34, 35].

Концентрация ИРФ-1 в значительной степени зависела от возраста ребенка на момент обследования и КВ. Вероятно, это является отражением естественной закономерности возрастания концентрации ИРФ-1 с возрастом, которое особенно выражено в пубертатный период [28].

Наиболее низкая концентрация ИРФ-1 выявлена у детей с большой длительностью и ранним началом ГКС-терапии, что, возможно, свидетельствует о непосредственном повреждающем воздействии стероидов на периферические ростовые факторы.

Концентрация ИРФ-1 в проведенном исследовании зависела также от скорости роста до начала ГКС-терапии. По-видимому, некоторые дети имеют определенный неблагоприятный фон, предрасполагающий к развитию выраженных нарушений роста при назначении стероидов.

Выявление супрессивного влияния ГКС на секрецию ГР вызвало интерес к исследованию возможности предупреждения стероидиндуцированной задержки роста с помощью терапии рГР. Исследования в данном направлении начаты сравнительно недавно, однако уже получены некоторые обнадеживающие результаты.

Эксперименты на крысах показали высокую эффективность терапии ГР для коррекции нарушения роста на фоне стероидной терапии [16]. Лечение ГР при болезни Кушинга уменьшало проявления гиперкортицизма, что приводило к увеличению скорости роста и повышению минеральной плотности кости [9].

У детей, имеющих отставание в росте вследствие приема ГКС, терапию ГР применяли в ограниченном количестве исследований. Согласно недавно проведенному анализу большого количества наблюдений ($n = 83$), было показано, что терапия рГР у детей в течение 12 мес приводила к ускорению роста в среднем в 2 раза [7].

В большинстве работ, посвященных применению рГР при РЗ у детей, сообщается о его использовании при ЮРА [8, 12, 14, 32]. Все исследователи сообщают о повышении скорости роста у большинства пациентов. Имеется также сообщение об успешном использовании препарата рГР у девочки с узелковым периартериитом и выраженными осложнениями ГКС-терапии [26]. Применение рГР позволило добиться увеличения роста ребенка в течение 2 лет на 8 см без значимого влияния на течение основного заболевания.

В данном исследовании эффективность применения рГР оценивали у 6 больных с различными РЗ. Результаты такого лечения свидетельствуют о несомненном положительном влиянии препарата на рост детей — значительного ускорения роста удалось добиться у большинства пациентов.

Наименьшая прибавка в росте (2,7 см) наблюдалась только у пациентки, получавшей самую высокую дозу преднизолона (0,3 мг/кг), что значительно ухудшило результаты лечения генотропином.

Эти результаты согласуются с данными зарубежных исследователей. Так, S. Bechtold и соавт. сообщают, что при оценке эффективности применения рГР у 19 детей с ЮРА в течение 2 лет была выявлена обратная зависимость ростового эффекта такого лечения от суточной дозы принимаемого преднизолона [8]. Большинство авторов считают дозу ГКС, эквивалентную 0,3—0,35 мг преднизолона на 1 кг массы тела в сутки, "критической", при более высокой дозе лечение рГР неэффективно [27].

Исследование отчетливо показало значительное уменьшение проявлений медикаментозного синдрома Иценко—Кушинга у большинства пациентов за счет снижения жировой массы и увеличения мышечной, а также перераспределения подкожной жировой клетчатки. Сходные результаты были получены и M. Souza и соавт. [31], согласно которым назначение рГР позволяет не только восстановить нормальную скорость линейного роста, но и уменьшить некоторые катаболические эффекты ГКС.

Использование препаратов рГР у детей с РЗ ставит множество вопросов и подразумевает его длительное использование у детей с измененной иммунологической чувствительностью и особенностями состояния, связанными с основным заболеванием. Поскольку ГР, помимо стимуляции линейного роста, дает многочисленные метаболические и иммуномодулирующие эффекты, то вопросы безопасности такого лечения являются крайне

важными. Потенциальные побочные эффекты комбинированной терапии ГКС и рГР у детей с РЗ в первую очередь включают в себя нарушение углеводного обмена и стимуляцию обострений основного заболевания.

Многочисленные исследования показали, что при синдроме Иценко—Кушинга аддитивный эффект повышенного уровня ГКС и ГР может приводить к небольшому повышению уровня глюкозы в сыворотке крови за счет снижения чувствительности периферических тканей к инсулину [10, 11, 29]. Регулярная оценка уровня гликемии в нашем исследовании не выявила нарушения углеводного обмена на фоне лечения генотропином.

Оценить влияние терапии рГР на течение РЗ трудно. По данным литературы [12—14, 30], ни в одном наблюдении спонтанной ремиссии болезни на фоне лечения рГР не наблюдалось, но состояние больных оставалось стабильным, а дозы применяемых ГКС не менялись.

В нашем исследовании значимые побочные проявления от проводимого лечения рГР и ухудшение состояния больных по основному заболеванию не отмечены. У всех пациентов сохранялось состояние ремиссии, либо частота обострений РЗ не увеличилась.

Неожиданным и интересным эффектом терапии рГР был регресс подкожных кальцинатов у 1 пациентки с ДМ. Вероятно, это связано с метаболическим влиянием ГР на кальциевый обмен, однако для окончательного суждения необходимы более глубокие и целенаправленные исследования.

Таким образом, проведенное исследование и данные литературы свидетельствуют о нарушении состояния рострегулирующей системы у части пациентов с РЗ и положительном влиянии терапии рГР у данной категории больных. Следует, однако, отметить, что работы в данном направлении находятся на самом начальном этапе и требуют проведения дальнейших, более широкомасштабных исследований для отработки четких критериев отбора пациентов для проведения такой терапии, методов динамического контроля за их состоянием, анализа отдаленных результатов лечения.

Выводы

1. Основным механизмом развития низкорослости у детей с РЗ на фоне ГКС-терапии является подавление активности как центрального, так и периферического звена рострегулирующей системы. Длительный непрерывный прием ГКС вызывал у 1/3 больных развитие вторичной соматотропной недостаточности и снижение концентрации ИРФ-1.

2. У больных с РЗ для коррекции стероидной задержки роста возможно применение рГР при условии невысоких доз применяемых ГКС и выявленной соматотропной недостаточности.

3. Лечение рГР позволяет не только добиться положительного ростового эффекта, но и способствует уменьшению проявлений гиперкортицизма.

4. Лечение рГР не оказывает значимого влияния на течение РЗ у детей и не дает серьезных побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

- Дедов И. И., Тюльпаков А. Н., Петеркова В. А. Соматотропная недостаточность. — М., 1998. — С. 38—43.
- Насонова В. А., Астапенко М. Г. Клиническая ревматология: Руководство для врачей. — М., 1989. — С. 142—143.
- Розен В. Б. // Основы эндокринологии. — 3-е изд. — М., 1994. — С. 241—257.
- Таннер Дж. // Биология человека / Под ред. Дж. Харрисона и др.: Пер. с англ. — М., 1979. — С. 306—471.
- Allen D. B. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1996. — Vol. 25, N 3. — P. 699—717.
- Allen D. B. // Endocrinologist. — 1998. — Vol. 8, N 1. — P. 21—30.
- Allen D. B., Julius J. R., Breen T. J., Attie K. M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 2824—2829.
- Bechtold S., Rippeger P., Mühlbauer D. et al. // Ibid. — 2001. — Vol. 86, N 12. — P. 5737—5744.
- Boguszewski M. C. S., Figueiredo B. C., Boguszewski C. L. et al. // GH and Growth Factors in Endocrinology and Metabolism: Programme and Poster Abstracts of the 25-th International Symposium. — Istanbul, 1998. — P. 122.
- Bowers C. Y. // J. Pediatr. Endocrinol. — 1993. — Vol. 6, N 1. — P. 21—30.
- Bratusch-Marrain P. R., Smith D., DeFronzo R. A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1982. — Vol. 55, N 7. — P. 973—982.
- Butenandt O. // Fortsch. Med. — 1996. — Bd 114, N 1. — S. 23—26.
- Davies U. M., Rooney M., Preece M. A. et al. // J. Rheumatol. — 1994. — Vol. 21, N 3. — P. 153—158.
- Davies U. M., Jones J., Reeve J. et al. // Arthr. and Rheum. — 1997. — Vol. 40, N 1. — P. 332—340.
- Ekim M., Tümer N., Ocal G. et al. // Child. Nephrol. Urol. — 1992. — Vol. 12, N 1. — P. 10—14.
- Fine R. N. // Kidney Int. — 1992. — Vol. 42. — P. 188—197.
- Gabrielson B. G., Carmignac D. F., Flavell D. M., Robinson A. F. // Endocrinology. — 1995. — Vol. 136, N 2. — P. 209—217.
- Greulich W. W., Pyle S. I. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. — 2-nd Ed. — Stanford, 1959.
- Guistina A., Bussi A. R., Jacobello C., Wehrenberg W. B. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80, N 1. — P. 122—129.
- Ingulli E., Singh A., Moazami S., Tejani A. // Kidney Int. — 1993. — Vol. 43. — Suppl. — P. S65—S70.
- Johnston D. I. // Progress in Growth Hormone Therapy: 5 Years of KIGS / Eds M. B. Rante, R. Gunnarsson. — Mannheim, 1996. — P. 278—290.
- Kaufmann S., Jones K. L., Wehrenberg W. B., Culler F. L. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1988. — Vol. 67. — P. 1258.
- McCarthy T. L., Centrella M., Canalis E. // Endocrinology. — 1990. — Vol. 126, N 10. — P. 1569—1575.
- Mehls O., Tonschoff B., Kovacs G. et al. // Acta Paediatr. Scand. — 1993. — Vol. 388, N 2. — Suppl. — P. 77—82.
- Prader A. // Mschr. Kinderheilk. — 1986. — Bd 134, N 9. — S. 292—301.
- Quintas S., Silva L. A., Madeira M. et al. // GH and Growth Factors in Endocrinology and Metabolism: Poster Abstracts of the 25-th International Symposium. — Marrakech, 2000. — P. 105.
- Rivkees S. A., Danon M., Herrin J. // J. Pediatr. — 1994. — Vol. 125, N 7. — P. 322—325.
- Rosenfield R. I., Furlanetto R., Bock D. // Ibid. — 1984. — Vol. 103, N 2. — P. 723—725.
- Simon D., Touati G., Prieur A. M. et al. // Acta Paediatr. — 1999. — Vol. 88. — Suppl. — P. 100—105.
- Slootweg M. C., Salles J. P., Swolin D. et al. // Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 4. — Suppl. B. — P. 121—123.
- Souza M. V. L., Souza H. F., Oliveira S. K. F. et al. // GH and Growth Factors in Endocrinology and Metabolism: Programme and Poster Abstracts of the 25-th International Symposium. — Istanbul, 1998. — P. 121.
- Svantesson H. // Clin. Exp. Rheum. — 1991. — Vol. 9. — Suppl. 6. — P. 47—50.
- Swolin D., Brantsing C., Matejka G., Ohlsson C. // J. Endocrinol. — 1996. — Vol. 149, N 3. — P. 397—403.
- Unterman T. G., Phillips L. S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1985. — Vol. 61, N 7. — P. 618—626.
- Woo P. // Arch. Dis. Childh. — 1993. — Vol. 69, N 4. — P. 547—549.

Поступила 21.05.02

◆ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.453-008.61-085.276.2/.4]-07

И. И. Дедов, Е. И. Марова, Л. В. Бельченко, А. В. Мановицкая

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ГИПЕРКОРТИЦИЗМЕ**Лекция**

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Проблема восстановления иммунологических нарушений с помощью иммунокорригирующей терапии в настоящее время приобретает все большую актуальность. Благодаря современным методам диагностики можно выявить различные уровни поражения иммунной системы. Практически любое заболевание эндокринной системы сопровождается развитием иммунодефицитных состояний различной степени тяжести. Однако применение иммуностимуляторов не всегда показано при обнаружении иммунодефицита, поэтому необходим дифференцированный подход к назначению этих препаратов для каждой конкретной патологии.

Причины развития вторичных иммунодефицитов [12] следующие: возрастные (раннего возраста, старения), стрессорные, обусловленные различной патологией, связанные с воздействием внешней среды.

Как и в случае других хронических заболеваний, при гиперкортицизме имеется симптомокомплекс вторичного иммуноде-

фицита, причина которого заключена в патогенезе данного заболевания.

В зависимости от механизма возникновения различают эндогенный, экзогенный и функциональный гиперкортицизм.

1. Эндогенный гиперкортицизм обусловлен несколькими причинами: 1) гиперсекрецией АКТГ гипоталамо-гипофизарной системы, т. е. наличием кортикотропиномы. Последующее вовлечение в патологический процесс коры надпочечников характеризуется ее гиперплазией и гиперфункцией (болезнь Иценко—Кушинга); 2) наличием кортикостеромы — опухоли коры надпочечников (синдром Иценко—Кушинга); 3) двусторонней микро- или макроузловой гиперплазией надпочечников; 4) опухолями АПУД-системы, секретирующими кортикотропин-релизинг-гормон (КРГ), биологически активный АКТГ или АКТГ-подобные вещества, увеличивающие скорость продукции кортикостероидов.