

# Настанови щодо лікування гормоном росту та інсуліноподібним фактором росту-1 дітей та підлітків: дефіцит гормона росту, ідіопатична низькорослість і первинний дефіцит інсуліноподібного фактора росту-1\*#

## Частина 1

A. Grimberg<sup>a, b</sup>, S.A. DiVall<sup>c, d</sup>, C. Polychronakos<sup>e</sup>, D.B. Allen<sup>f, g</sup>, L.E. Cohen<sup>h</sup>, J.B. Quintos<sup>i, j</sup>,  
W.C. Rossi<sup>a, b</sup>, C. Feudtner<sup>a, k-n</sup>, M.H. Murad<sup>o</sup>; on behalf of the Drug and Therapeutics Committee  
and Ethics Committee of the Pediatric Endocrine Society

<sup>a</sup>Department of Pediatrics, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania;

<sup>b</sup>Division of Endocrinology and Diabetes, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA;

<sup>c</sup>Department of Pediatrics, University of Washington School of Medicine;

<sup>d</sup>Division of Endocrinology, Seattle Children's Hospital, Seattle, WA, USA;

<sup>e</sup>Division of Endocrinology, Department of Pediatrics, The McGill University Health Centre, Montreal, QC, Canada;

<sup>f</sup>Department of Pediatrics, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health;

<sup>g</sup>Division of Endocrinology and Diabetes, American Family Children's Hospital – Madison, Madison, WI;

<sup>h</sup>Division of Endocrinology, Boston Children's Hospital, and Harvard Medical School, Boston, MA;

<sup>i</sup>The Warren Alpert Medical School of Brown University;

<sup>j</sup>Division of Pediatric Endocrinology, Rhode Island Hospital/Hasbro Children's Hospital, Providence, RI,  
Departments of kMedical Ethics and lHealth Policy, Perelman School of Medicine, University  
of Pennsylvania, and mDepartment of Medical Ethics and nDivision of General Pediatrics,  
The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA;

<sup>o</sup>Evidence-Based Practice Center, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA.

Довідкова інформація/цілі: від імені Комітету з лікарських засобів, терапії та етики Педіатричного ендокринного товариства (Pediatric Endocrine Society (PES)) ми прагнули оновити рекомендації, опубліковані в 2003 р., щодо використання гормона росту (ГР). Оскільки ідіопатична низькорослість (ІН) має суперечливі діагностичні критерії, що часто стирає відмінності між нею, дефіцитом ГР (ДГР) і первинним дефіцитом інсуліноподібного фактора росту-1 (ПДІФР), ми зосередилися на цих трьох діагнозах, уперше додавши рекомбінантний інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1) до рекомендацій щодо ГР.

**Методи.** Ця настанова розроблена з використанням принципу градації рекомендацій, оцінки та експертизи ступеня їхньої обґрунтованості (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)).

**Результати.** Ця настанова містить рекомендації щодо клінічного ведення дітей та підлітків із затримкою росту внаслідок ДГР, ІН або ПДІФР, використовуючи найкращі наявні докази.

**Висновки.** Робоча група пропонує застосовувати рекомендації в клінічній практиці з урахуванням появи нових даних літератури та ризиків і переваг для пацієнта. У багатьох випадках уважний огляд визначає проблеми, які потребують подальшого дослідження.

**Ключові слова:** гормон росту, інсуліноподібний фактор росту-1, діти, лікування, настанова.

\* Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Hormone Research in Paediatrics*. 2016;86:361-397. <https://doi.org/10.1159/000452150>.

# Переклад здійснено Н.Б. Зелінською, д. мед. н., проф., доц. кафедри ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (e-mail: znb@ukr.net)

За десятиліття, що минули після публікації останніх рекомендацій із застосування гормона росту (ГР) Комітетом з лікарських засобів і терапії Педіатричного ендокринного товариства (Pediatric Endocrine Society (PES); раніше назване на честь Lawson Wilkins) [1], як практична сфера, так і підхід до методичних рекомендацій значно змінилися. Цей звіт призначений для оновлення керівних принципів 2003 року, дотримуючись підходу, рекомендованого GRADE [2]. Велика кількість схвалених показань для лікування ГР не дає змоги розглянути їх в одному документі. Оскільки ідіопатична низькорослість (ІН) має суперечливі діагностичні критерії, що часто стирає відмінності між нею, дефіцитом ГР (ДГР) і первинним дефіцитом інсуліноподібного фактора росту-1 (ПДІФР), ми зосередилися на цих трьох діагнозах у настанові. Таким чином, ми вперше додали терапію рекомбінантним інсуліноподібним фактором росту-1 (ІФР-1) до рекомендацій щодо ГР.

У 1985 р. ДГР став першим показанням для застосування рекомбінантного людського ГР, схваленого Управлінням з контролю за продуктами та лікарськими препаратами США (FDA): «лікування педіатричних пацієнтів із затримкою росту внаслідок неадекватної секреції ендогенного ГР». У 2003 р. FDA розширило використання ГР для лікування ІН, яку також називають низькорослістю без дефіциту ГР, що визначається показником стандартного відхилення (SD) зросту  $\leq -2,25$  ( $\leq 1,2$ -го перцентилля), і пов'язану з темпом росту, що навряд чи дасть змогу досягти нормального дорослого зросту (ДЗ) у педіатричних пацієнтів, для яких діагностична оцінка заперечує інші причини низького зросту, які слід спостерігати або лікувати іншими засобами. Гранична межа зросту  $-2,25$  SD (1,2-й перцентиль) відповідає у дорослих 160 см (63 дюйми) для чоловіків і 150 см (59 дюймів) для жінок [3]. FDA у 2005 р. схвалив використання ІФР-1 для тривалого лікування затримки росту в дітей із тяжким ПДІФР (зріст і концентрація ІФР-1 у сироватці крові нижче за  $-3$  SD, незважаючи на нормальний або підвищений рівень ГР) або з делецією гена ГР, у яких після пробної терапії ГР утворилися нейтралізуючі антитіла до ГР. Крім того, FDA визначило, що ІФР-1 не показаний для лікування вторинного дефіциту ІФР-1 як наслідок ДГР, недоїдання, гіпотиреозу або інших причин. Таким чином, він не є заміною терапії ГР. Визначення еволюціонували після початкових показань FDA з останньою ітерацією, наданою Міжнародною класифікацією педіатричних ендокринних діагнозів (International Classification of Pediatric Endocrine Diagnoses (ICPED)) [4].

Ця настанова містить рекомендації щодо клінічного ведення дітей і підлітків із затримкою росту внаслідок ДГР, ІН або ПДІФР шляхом систематичного перегляду опублікованих доказів щодо різних практик. У багатьох випадках уважний аналіз

виявив брак доказів і питання, які потребують подальших досліджень. Відсутність досліджень достатньої якості на підтримку практики не є тотожним доказом проти практики. Доки такі дослідження не будуть проведені, індивідуалізація клінічної допомоги залишається центральним принципом терапії.

## Короткий зміст рекомендацій

### 1. Ефективність лікування ГР при ДГР

1.1. Ми рекомендуємо використовувати ГР для нормалізації ДЗ і уникнення екстремальної низькорослості в дітей і підлітків із ДГР. (*Сильна рекомендація, ●●●●*).

1.2. Ми рекомендуємо відмовитися від рутинного кардіологічного тестування, подвійної рентгеновської абсорбціометрії (DXA) та вимірювання ліпідного профілю в дітей і підлітків, які отримували ГР. (*Умовна рекомендація, ●●○○*).

### 2. Розгляд і діагностика ДГР

2.1. Умови, коли проведення провокативних тестів на ГР не потрібне для діагностики ДГР.

*Для пацієнтів, які не відповідають наступним критеріям, але з великою підозрою на наявність ДГР, його можна діагностувати з використанням традиційного підходу.*

2.1.1. Ми пропонуємо встановлювати діагноз ДГР без проведення провокативних тестів на ГР у пацієнтів, які мають усі з наступних трьох станів: аукологічні критерії, гіпоталамо-гіпофізарний дефект (велика вроджена вада розвитку (ектопія задньої частки гіпофіза та гіоплазія гіпофіза з аномальною ніжкою), пухлина або опромінення) і дефіцит принаймні одного додаткового гормону гіпофіза. (*Умовна рекомендація, ●●○○*).

2.1.2. Ми пропонуємо діагностувати ДГР унаслідок вродженого гіпопітуїтаризму без формального проведення провокативних тестів на ГР у новонародженого з гіпоглікемією, у якого концентрація ГР у сироватці крові не перевищує 5 мкг/л і є дефіцит принаймні одного додаткового гормону гіпофіза та/або класичної тріади візуалізації (ектопія задньої частки гіпофіза та гіоплазія гіпофіза з аномальною ніжкою). (*Умовна рекомендація, ●●○○*).

*Технічне зауваження:* низька концентрація ГР під час спонтанної гіпоглікемії недостатня для діагностики ДГР.

#### 2.2. Провокативні тести щодо ГР

2.2.1. Ми рекомендуємо не покладатися на результати провокативного тесту на ГР як єдиний діагностичний критерій ДГР. (*Сильна рекомендація, ●●●●*).

*Технічне зауваження:* дуже низькі пікові рівні ГР при провокативному тестуванні відповідають тяжкому ГР, очікується, що пацієнти з такими результатами отримають значну користь від лікування ГР. Однак порогового результату тесту, який відрізняє

нормальний показник від часткового ДГР, що реагує на лікування, точно не встановлено.

*Технічне зауваження:* з огляду на значну кількість здорових дітей з нормальними темпами росту, у яких результати тесту нижче за допустимі межі, для діагностики ДГР необхідна неадекватна відповідь на два різних провокативних тести. Хоча поєднання тестів може дати результати, що відрізняються від тестів, проведених у різні дні, немає доказів проти виконання обох тестів послідовно в один день.

*Технічне зауваження:* реакція ГР на провокативне тестування знижена в осіб з ожирінням або надмірною масою тіла, а пікові значення зменшуються зі збільшенням індексу маси тіла (ІМТ). На відміну від дорослих залежні від ожиріння модифікації діагностичних критеріїв у дітей не визначені.

2.2.2. З огляду на великі розбіжності між аналізами ГР, ми рекомендуємо установам вимагати від лабораторій надання узгоджених аналізів ГР із використанням стандарту соматропіну, IRP IS 98/574, ізоформи 22k rhGH, як рекомендовано в консенсусних заявах 2006 і 2011 р., а також в опублікованих стандартах заміності. (*Сильна рекомендація, ●●●●*).

2.2.3. Ми пропонуємо перед провокативним тестуванням на ГР спочатку проводити sex steroid priming (SexSP, призначення статевих гормонів) у препубертатних хлопців старше 11 років і у препубертатних дівчат старше 10 років із прогнозом ДЗ у межах  $-2$  SD від середнього значення контрольної популяції, щоб запобігти непотрібному лікуванню ГР дітей із конституціональною затримкою росту і статевого дозрівання. (*Умовна рекомендація, ●●○○*).

*Технічне зауваження:* найкращі доступні докази існують для хлопців; докази екстраполюються на дівчат.

*Технічне зауваження:* обґрунтованим підходом як для хлопців, так і для дівчат буде призначення 2 мг (1 мг для маси тіла  $< 20$  кг)  $\beta$ -естрадіолу (не етинилестрадіолу) перорально 2 вечори перед тестом. Крім того, хлопцям можна призначити тестостерон внутрішньом'язово (50–100 мг депо-композиції за 1 тиж до дослідження).

*Технічне зауваження:* ця рекомендація стосується пацієнтів, які раніше не отримували ГР; його не застосовують заднім числом у пацієнтів, які вже отримують лікування ГР.

### 2.3. Вимірювання спонтанної секреції ГР

2.3.1. Ми рекомендуємо не використовувати спонтанну секрецію ГР для діагностики ДГР у клінічних умовах. (*Сильна рекомендація, ●●○○*).

## 3. Дозування ГР у лікуванні пацієнтів із ДГР

3.1. Ми рекомендуємо використовувати дозування ГР на основі маси тіла або площі поверхні тіла (ППТ) у дітей із ДГР. (*Сильна рекомендація, ●●●●*).

*Технічне зауваження:* ми не можемо давати рекомендації щодо дозування на основі ІФР-1, оскільки немає опублікованих даних щодо ДЗ із викорис-

танням цього методу. Обґрунтування є логічним, але цільовий рівень ІФР-1 не установлений для оптимізації балансу між збільшенням ДЗ, потенційними ризиками та вартістю.

3.2. Ми рекомендуємо початкову дозу ГР 0,16–0,24 мг/кг маси тіла на тиждень (22–35 мкг/кг маси тіла на добу) з індивідуальним підбором наступного дозування. (*Сильна рекомендація, ●●○○*).

*Технічне зауваження:* деяким пацієнтам можуть знадобитися вищі дози.

3.3. Ми пропонуємо вимірювання рівня ІФР-1 у сироватці крові для моніторингу відповіді на лікування ГР і виробництва ІФР-1 у відповідь на зміни дози ГР. Ми пропонуємо знизити дозу ГР, якщо рівень ІФР-1 у сироватці крові перевищує лабораторно визначений нормальний діапазон для віку або стадії статевого дозрівання пацієнта. (*Умовна рекомендація, ●○○○*).

3.4. У період статевого дозрівання ми не рекомендуємо регулярно збільшувати дозу гормону росту до 0,7 мг/кг маси тіла на тиждень у кожній дитині з ДГР. (*Сильна рекомендація, ●●○○*).

3.5. Ми рекомендуємо не продовжувати лікування ГР у педіатричних дозах після досягнення швидкості росту  $< 2,0$ – $2,5$  см/рік. Рішення про припинення педіатричного дозування до досягнення такої швидкості росту слід приймати індивідуально. (*Сильна рекомендація, ●●○○*).

## 4. Питання безпечності лікування ГР пацієнтів із ДГР

4.1. Ми рекомендуємо, щоб пацієнти, які є кандидатами на лікування ГР, попередньо отримали інформацію щодо потенційних несприятливих наслідків лікування у вигляді внутрішньочерепної гіпертензії, зміщення голівки епіфіза стегнової кістки (ЗГЕС, slipped capital femoral epiphysis) і прогресування сколіозу. (*Заява про належну практику без оцінки*).

4.2. Ми рекомендуємо контролювати пацієнтів, які є кандидатами на лікування ГР, щодо потенційного розвитку внутрішньочерепної гіпертензії, ЗГЕС та прогресування сколіозу шляхом збору відповідного анамнезу та проведення фізикального огляду під час кожного наступного візиту до клініки; якщо є показання, то слід провести подальше тестування. (*Сильна рекомендація, ●●●●*).

4.3. Ми рекомендуємо повторювати оцінку функції надниркових залоз і щитоподібної залози після початку терапії ГР у пацієнтів, у яких причина ДГР асоціюється з можливим множинним дефіцитом гормонів гіпофіза (МДГГ). (*Сильна рекомендація, ●●○○*).

*Технічне зауваження:* оцініть можливу центральну недостатність надниркових залоз і щитоподібної залози у тих, у кого ще не встановлено діагнозу, і розгляньте можливість підвищення доз гідрокортизону та/або левотироксину в тих, хто приймає замісну гормональну терапію цими препаратами.

4.4. Ми рекомендуємо обговорити та контролювати метаболізм глюкози в тих, хто отримує ГР і має підвищений ризик діабету внаслідок інсуліно-резистентності. (*Заява про належну практику без оцінки*).

4.5. Консультування пацієнтів, які є кандидатами на лікування ГР, щодо ризику неоплазії.

4.5.1. Ми рекомендуємо інформувати пацієнтів групи ризику про доступні дані та заохочувати до тривалого спостереження в онколога. (*Заява про належну практику без оцінки*).

4.5.1.1. Для дітей із набутим ДГР унаслідок первинної злоякісної пухлини:

4.5.1.1.1. Ми рекомендуємо спільне прийняття рішень за участю пацієнта, родини, онколога та ендокринолога. Перед початком лікування ГР ми рекомендуємо поінформувати родину про нові дані про ризики, зокрема про потенційний вплив лікування ГР на час появи другого новоутворення. (*Заява про належну практику без оцінки*).

4.5.1.1.2. Для початку лікування ГР після завершення терапії пухлини без ознак наявності пухлини доцільним є стандартний період очікування — 12 міс для встановлення «успішної терапії» первинного ураження, але тривалість періоду може бути змінена залежно від індивідуальних обставин пацієнта. (*Заява про належну практику без оцінки*).

*Технічне зауваження:* хоча багато внутрішньочерепних пухлин не є «злаякісними» (зокрема краніофарингіома), вони можуть рецидивувати. Немає даних лікувати їх інакше, ніж злаякісні пухлини, враховуючи періоди спостереження перед початком лікування ГР.

4.5.1.2. У рідкісних ситуаціях, коли дитина з ДГР має супутній стан з індивідуальним підвищеним ризиком злаякісних новоутворень (наприклад, нейрофіброматоз-1, синдром Дауна, синдром Блума, анемія Фанконі, синдром Нунан та анемія Даймонда-Блекфана), ми рекомендуємо надавати консультації щодо відсутності доказів про вплив ГР на ризик злаякісних новоутворень у цих групах. (*Заява про належну практику без оцінки*).

4.5.2. Дітям, які не належать до групи ризику, ми рекомендуємо доповнити консультацію інформацією про невідомі тривалі (тобто після лікування) ризики неоплазії, які ще вивчають. (*Заява про належну практику без оцінки*).

4.6. Ми рекомендуємо, щоб потенційні одержувачі лікування ГР були поінформовані про невідомість щодо тривалої безпечності (побічні ефекти в дорослому віці після лікування). (*Заява про належну практику без оцінки*).

## 5. Перехідний період надання медичної допомоги після лікування ГР у дитинстві

5.1. Ми рекомендуємо пацієнтам із множинним ( $\geq 3$ ) дефіцитом гормонів гіпофіза незалежно від етіології або ДГР із задокументованою причинно-наслідковою генетичною мутацією або специфічним

структурним дефектом гіпофіза/гіпоталамуса, за винятком ектопії задньої частки гіпофіза, діагностувати стійкий ДГР. (*Сильна рекомендація, ●●●○*).

5.2. Ми рекомендуємо повторну оцінку соматотропної осі щодо наявності стійкого ДГР в осіб із ДГР і дефіцитом лише одного додаткового гормона гіпофіза, ідіопатичним ізольованим ДГР (ІДГР), ІДГР з/без малого гіпофіза/ектопії задньої частки гіпофіза, а також у пацієнтів після опромінення. (*Сильна рекомендація, ●●●○*).

*Технічне зауваження:* тестування можна проводити після пробного припинення лікування ГР принаймні на 1 міс.

5.2.1. Ми пропонуємо, щоб вимірювання концентрації ІФР-1 у сироватці крові було початковим тестом оцінювання стану соматотропної функції в разі клінічних показань щодо доцільності повторної оцінки соматотропної осі. (*Умовна рекомендація, ●○○○*).

5.2.2. Ми рекомендуємо проведення провокативних тестів щодо ГР для оцінювання функції соматотропної осі в перехідний період, якщо на це вказує низький рівень ІФР-1. (*Сильна рекомендація, ●●●○*).

5.3. Ми пропонуємо пропонувати лікування ГР особам зі стійким ДГР у перехідний період. Є докази користі, але особливості популяції пацієнтів, які отримують користь, оптимальний час для повторного початку лікування та оптимальна доза досі не уточнені. (*Умовна рекомендація, ●●○○*).

*Технічне зауваження:* перехідний період — це час від пізнього статевого дозрівання до формування дорослого м'язового і кісткового складу, охоплює досягнення ДЗ.

## 6. Лікування ГР пацієнтів з ІН

6.1. У США для дітей з ІН, які відповідають критеріям FDA, ми пропонуємо спільний підхід до прийняття рішень щодо лікування ГР. Рішення може бути прийняте в кожному випадку після оцінки фізичного та психологічного навантаження й обговорення ризиків і переваг. Ми рекомендуємо відмовитися від рутинного використання ГР у кожної дитини з ростом  $\leq -2,25$  SD. (*Умовна рекомендація, ●●●○*).

*Технічне зауваження:* хоча дослідження показали, що лікування ГР збільшує середній зріст когорт, які отримували лікування, існує виразна міжіндивідуальна варіативність відповідей, зокрема деяких осіб, які не реагують на лікування.

6.2. Ми пропонуємо подальшу оцінку користі у SD зросту та психосоціального впливу через 12 міс після початку ГР та оптимізації дози. (*Умовна рекомендація, ●●○○*).

6.3. Оскільки існує збіг у відповіді на дозування між групами, ми пропонуємо починати ГР з дози 0,24 мг/кг маси тіла на тиждень, причому деяким пацієнтам потрібно до 0,47 мг/кг маси тіла на тиждень. (*Умовна рекомендація, ●●○○*).

## 7. Лікування ІФР1- пацієнтів із ПДІФР

7.1. Ми рекомендуємо використовувати терапію ІФР-1 для збільшення зросту в пацієнтів із тяжким ПДІФР. (*Сильна рекомендація, ●●●●*).

7.2. З огляду на відсутність єдиного «найкращого» тесту, який би передбачав реакцію на лікування ГР, ми пропонуємо встановлювати діагноз ПДІФР/синдром нечутливості до ГР (СНГР) на підставі комбінації чинників, які поділяються на 4 стадії. (*Умовна рекомендація, ●●●○*).

1. Скринінг: ауксологічні параметри та низька концентрація ІФР-1.
2. Слід заперечити причини вторинного дефіциту ІФР-1, зокрема недостатнє харчування, захворювання печінки та ДГР.
3. Рівні циркулюючого білка, що зв'язує ГР (ГР-ЗБ): дуже низькі або невизначені рівні вказують на синдром Ларона/СНГР, тоді як нормальні рівні неінформативні.
4. Тест продукції ІФР-1 і аналіз мутацій можуть бути корисними, але мають обмеження.

7.3. Ми рекомендуємо пробну терапію ГР перед початком лікування ІФР-1 для пацієнтів із нез'ясованим дефіцитом ІФР-1. Пацієнтам із сигнальними дефектами гормонів, які, як відомо, не реагують на лікування ГР, можна почати одразу замісну терапію ІФР-1. До них належать пацієнти з дуже низькими або невизначеними рівнями ГР-ЗБ та/або підтвердженими мутаціями гена рецептора ГР (ГР-R), які, як відомо, пов'язані з синдромом Ларона/СНГР, ГР-нейтралізуючими антитілами, мутаціями гена STAT5b і делецією або мутацією гена IGF1. (*Сильна рекомендація, ●●●○*).

7.4. Ми пропонуємо дозу ІФР-1 80–120 мкг/кг маси тіла двічі на добу. Подібні короткострокові результати спостерігали при прийомі 80 і 120 мкг, але опубліковані дослідження мали обмеження. Немає переконливих доказів переваги однієї дози над іншою. (*Умовна рекомендація, ●●○○*).

*Технічне зауваження:* за межами США ІФР-1 також використовують у дозі 150–180 мкг/кг маси тіла один раз на добу.

7.5. Ми рекомендуємо вводити ІФР-1 через 20 хв після прийому їжі або перекусу, що містить вуглеводи, а також ознайомити пацієнтів і родину із симптомами та ризиком гіпоглікемії, пов'язаної з лікуванням ІФР-1. (*Сильна рекомендація, ●●●●*).

## 8. Загальні рекомендації

8.1. Ми рекомендуємо, щоб лікарі, які мають досвід лікування ендокринних розладів у дітей, проводили або надавали консультації щодо оцінки ДГР/ІН/ПДІФР та їхнього лікування. (*Заява про належну практику без оцінки*).

8.2. Ми рекомендуємо додатково вивчати невірішені проблеми, висвітлені в цих рекомендаціях. (*Заява про належну практику без оцінки*).

## МЕТОДИ

### Члени робочої групи

Робоча група з Клінічних настанов складалася із 7 дитячих ендокринологів зі США та Канади та педіатра-біоетика. Рада директорів PES схвалила призначення кожного члена робочої групи згідно з політикою PES щодо перевірки конфлікту інтересів до початку проекту (доступно в офісах адміністрації PES). Заповнені форми повідомлення про конфлікт можна отримати через Degnon Associates Inc., керуючу компанію PES. PES забезпечив фінансування одноденної зустрічі, в якій взяли участь усі члени робочої групи, у Вашингтоні, округ Колумбія, у травні 2013 р. Членам PES (тобто ендокринологам) було відшкодовано вартість однієї ночі проживання в готелі, тоді як біоетика — вартість проживання в готелі та проїзд, і всім було надано обід під час зустрічі. Більша частина роботи виконувалася за допомогою регулярних телеконференцій та електронної пошти. Члени робочої групи не отримували жодної іншої винагороди за свою роботу над настановами ні від PES, ні від будь-яких комерційних організацій. Член групи щодо GRADE виконував функції консультанта по телефону під час одноденної зустрічі та протягом усього процесу написання.

### Огляд літератури та оцінка доказів

Низка ключових питань, що стосуються клінічного ведення пацієнтів із ДГР/ІН/ПДІФР, була розроблена та переглянута до затвердження Радою директорів PES. Медичний інформатор із Медичної школи Джона Хопкінса був найнятий для допомоги в створенні відповідних пошукових термінів, комплексних запитів до бази даних і управлінні посиланнями. Бази даних PubMed, Embase та Кокранівської бібліотеки запитувалися з використанням термінів «гормон росту», «інсуліноподібний фактор росту-1», їхніх синонімів і торгових назв із такими обмеженнями: англійська мова, люди, усі діти віком 0–18 років, опубліковано з 1985 р. Члени робочої групи створили вичерпні списки синонімічних пошукових термінів, щоб охопити всі дослідження, пов'язані з ключовими питаннями. Із запиту було вилучено дослідження гормону росту гіпофіза через низьку зовнішню валідність для клініцистів. Загалом отримано близько 15 тис. згадувань і створено веб-базу даних отриманих посилань (RefWorks-COS, BetheSDa, MD, США). Близько 6300 посилань стосувалися ДГР або ПДІФР.

Кожному ключовому питанню було призначено первинного та вторинного рецензентів, які проводили двоетапний огляд. Основні рецензенти сортували цитати, зібрані для їхніх ключових питань, для подальшого залучення або вилучення, оцінюючи актуальність теми відповідно до назви й анотації. Тези, вилучені основними рецензентами, були повторно розглянуті вторинними рецензентами,

щоб переконатися, що всі відповідні дослідження були залучені. На другому етапі первинні рецензенти внесли дизайн дослідження та результати повних документів в електронні таблиці огляду доказів, зокрема їхню оцінку застосовності та ризик упередженості окремих досліджень. Потім вторинні рецензенти додали коментарі до електронних таблиць первинних рецензентів, незалежно оцінюючи внутрішню та зовнішню валідність кожної статті. Додаткові відповідні дослідження, знайдені в бібліографії рецензованих документів, але випадково пропущені в базі даних, були вилучені й аналогічно переглянуті. На сайті ClinicalTrials.gov також було проведено пошук поточних досліджень, які могли вплинути на розгляд доказів, а звіти про побічні ефекти FDA доповнювали дані про безпечність.

Два рецензенти оцінили сукупність доказів і визначили рекомендації щодо ключового питання відповідно до системи GRADE [2]. Якість доказів була оцінена як дуже низька (●○○○), низька (●●○○), помірна (●●●○) або висока (●●●●), що відображує оцінку рецензентів якості доказів відповідно до вказівок GRADE. Рекомендації були оцінені як сильні (позначені «Ми рекомендуємо») або умовні (позначені «Ми пропонуємо»). Відповідно до вказівок GRADE, сильні рекомендації відображують впевненість у тому, що використання такого догляду надасть пацієнтам загалом більше користі, ніж шкоди, тоді як умовні рекомендації потребують більш індивідуального розгляду оцінки ризику та користі для конкретного пацієнта. Іноді робоча група робила заяви, які позначені як «заяви про належну практику без оцінки». Це рекомендації без прямих підтверджувальних доказів, які зазвичай не підлягають оскарженню, їх важливо навести в настанові, щоб наголосити на певних аспектах догляду, таких як надання консультацій і навчання пацієнтам [5].

На особистій зустрічі робочої групи кожен первинний рецензент представив рекомендацію та оцінку доказів для ключового питання разом із коротким викладом підтверджувальних доказів. Обговорення тривало доти, доки цільова група не досягла консенсусу (принаймні 6 із 8 членів погодилися, що рекомендація сильна або слабка). Кожне обговорення занотовували, щоб основні думки, що не збігаються, можна було залучити в керівні принципи, написані за результатами засідання робочої групи. Подальше обговорення відбувалося після проведення наради через телеконференції та електронну пошту, щоб визначити остаточні рекомендації.

### Керівні принципи

Перед переглядом опублікованих доказів робоча група створила набір керівних принципів для стандартизації підходу для окремих рецензентів, який був схвалений усіма рецензентами. Дорослий зріст було обрано як основний результат із міркувань ефективності. За відсутності даних щодо ДЗ ура-

ховували інші короткострокові результати, такі як швидкість росту, зміна z-показника зросту або зміна прогнозованого зросту, але вони не лягли в основу рекомендацій. Це пояснюється тим, що короткотермінові результати є динамічними і не дають змоги надійно передбачити ДЗ у багатьох дітей. Широка індивідуальна варіативність існує в гетерогенній популяції лікування, і такий результат, як зміна прогнозованого ДЗ, значно відрізняється залежно від використовуваної методології [6]. Для порівняння даних ДЗ у дослідженнях ДГР застосовували або розраховували на основі доступних даних показник ДЗ SD — стандартне відхилення середнього зросту батьків (СЗБ). Формула для розрахунку СЗБ SD відрізнялася в різних дослідженнях. Тому для кожного дослідження використовували СЗБ SD. Для порівняння даних ДЗ у різних дослідженнях для ІН застосовували параметр ДЗ SD — вихідний SD зросту через гетерогенність популяцій (сімейний і несімейний низький зріст). Показник ДЗ SD — СЗБ SD не використовували для ІН, оскільки СЗБ може не відображувати генетичний потенціал, якщо один або обидва батьки мають недиагностований стан. Дослідження з використанням прогнозованого ДЗ були вилучені, оскільки короткочасний вплив ГР на SD зросту, особливо у високих дозах, може переоцінити вплив на ДЗ [7].

Цінності та переваги робочої групи були послідовними в тому, що запобігання шкоді було найважливішим чинником при визначенні сили рекомендації. Як наслідок, рекомендації описують консервативний підхід до лікування пацієнтів із ДГР/ІН/ПДІФР, рекомендуючи лише практики, підтвержені доказами достатньої якості, з мінімальними потенційними ризиками для пацієнтів. Рекомендації в цьому документі були зроблені з використанням існуючої літератури. Майбутні дослідження можуть надати докази, які спростовують або підтверджують рекомендації. Тому робоча група пропонує застосовувати рекомендації в клінічній практиці з урахуванням нових даних літератури, а також ризиків і переваг для кожного пацієнта.

## ДОКАЗИ, ЩО ПІДТВЕРДЖУЮТЬ КОЖНУ РЕКОМЕНДАЦІЮ

### 1. Ефективність лікування ГР при ДГР

1.1. Ми рекомендуємо використовувати ГР для нормалізації ДЗ і уникнення екстремальної низькорослості в дітей і підлітків із ДГР. (Сильна рекомендація, ●●●○).

Основними цілями лікування ГР для пацієнтів із ДГР є прискорення швидкості росту для сприяння нормалізації росту та статурі в дитинстві й досягнення нормального ДЗ, що відповідає генетичному потенціалу дитини. Дані щодо ДЗ доступні в багатьох дослідженнях, присвячених лікуванню

ГР дітей із ДГР, зокрема реєстри постмаркетингового спостереження [8–11], популяційний реєстр [12], реєстр хворих на рак [13] і на основі серії випадків у клініках/лікарнях [14–17]. Загалом понад 4520 пацієнтів отримували лікування до досягнення ДЗ із середнім показником зросту близько  $-1,0$  SD. Пацієнти отримували лікування в середньому протягом 7 років (2,0–15,4 року) із застосуванням середньої дози ГР 0,25 мг/кг маси тіла на тиждень (0,14–0,7 мг/кг маси тіла на тиждень). Різниця між SD ДЗ і SD СЗБ, яка відображує, чи досяг пацієнт свого генетичного потенціалу, становила в середньому  $-0,4$  SD ( $-2,8$  см) із діапазоном від  $-0,2$  до  $-0,6$  SD (від  $-1,4$  до  $-4,2$  см). Навпаки, SD ДЗ осіб з нелікованим ідіопатичним ІДГР становив у середньому  $-4,7$  SD (від  $-3,9$  до  $-6,0$  SD) [18].

Аналіз 1258 пацієнтів із ДГР у Міжнародному дослідженні Pfizer Growth Study (KIGS) показав, що пацієнти європейської раси з ІДГР, які отримували лікування ГР, досягли в середньому ДЗ  $-0,8$  SD у чоловіків та  $-1,0$  SD у жінок [9]. Пацієнти з МДГГ — відповідно  $-0,7$  та  $-1,1$  SD. Різниця (ДЗ SD — СЗБ SD) становила для ІДГР  $-0,2$  SD (чоловіки) і  $-0,5$  SD (жінки), для МДГГ  $-0,4$  SD (чоловіки) і  $-0,8$  SD (жінки). Середня доза ГР  $-0,21$  мг/кг маси тіла на тиждень для ІДГР та  $0,18$  мг/кг маси тіла на тиждень для МДГГ. Варіативностями, які корелювали із загальним приростом росту ( $\Delta ZrSD$ ) при багатofакторному аналізі, були цільовий зріст серед батьків, збільшення росту в перший рік, зріст на початку лікування ГР, тривалість лікування ГР, максимальний пік ГР при провокативному тестуванні, наявність або відсутність МДГГ і масу тіла при народженні. Змінними з найвищою прямо пропорційною кореляцією були СЗБ SD і швидкість росту в перший рік.

У 2165 пацієнтів з ідіопатичним ІДГР із французького популяційного реєстру [12] із середнім хронологічним віком ( $13,2 \pm 2,0$ ) роки, середнім кістковим віком ( $10,6 \pm 2,3$ ) року в хлопчиків і середнім хронологічним віком ( $11,6 \pm 1,9$ ) року і середній кістковий віком ( $9,5 \pm 2,0$ ) роки у дівчат середній приріст становив ( $1,1 \pm 0,9$ ) SD, що спричинило середній ДЗ  $-1,6$  SD (дівчата ( $154 \pm 5$ ) см і хлопчики ( $165 \pm 6$ ) см). ДЗ SD був на  $0,4$  SD нижчим, ніж СЗБ SD, а використовувана доза ГР становила лише  $0,14$  мг/кг маси тіла на тиждень. Початковими змінними, які прогнозували сприятливий результат зростання, були молодший вік на початку лікування ГР, більша затримка кісткового віку, препубертатний стан і тяжкий ДГР. У цій когорті 65 % пацієнтів були препубертатного віку на початку дослідження, а 48 % мали пік секреції ГР між 7 і 10 мкг/л, що спричинює занепокоєння, оскільки значна частина пацієнтів мали конституціональну затримку росту та статевого дозрівання. Sex steroid priming використано лише в 2 % пацієнтів перед провокативним тестуванням на ГР. Немає

даних про магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку та гіпофіза.

Наявні дослідження не є контрольованими та відрізняються за визначенням ДГР, діагностичним пороговим піковим рівнем ГР, фармакологічними агентами в провокативних тестах на ГР, використаними аналізами ГР. У деякі дослідження були залучені пацієнтів, які, можливо, мали основну ІН замість ДГР. Обмеженням реєстрів були надзвичайно неоднорідна популяція і те, що не всі пацієнти погоджувалися на реєстрацію. Дорослий зріст при ідіопатичному ІДГР залежить не лише від змінних лікування (вік на початку лікування ГР, затримка статевого дозрівання, піковий рівень ГР, використаний аналіз ГР для визначення ДГР, доза ГР), а й від критеріїв, які застосовують для визначення ДЗ і тривалості лікування ГР. Рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) ГР були б неетичними, оскільки ефективність лікування підвищення росту пацієнтів із ДГР показана раніше за допомогою гіпофізарного ГР (дані тут не розглядаються).

1.2. Ми рекомендуємо відмовитися від рутинного кардіологічного тестування, подвійної рентгеновської абсорбціометрії (DXA) та вимірювання ліпідного профілю в дітей і підлітків, які отримували ГР. (Умовна рекомендація, ●●○○).

Крім збільшення лінійного росту, ГР має вирішальний вплив на метаболізм ліпідів, білків і глюкози. Дорослі з ДГР мають зменшену серцеву масу та порушення серцевої діяльності, несприятливі ліпідні профілі, збільшення жиру в організмі, знижену фібринолітичну активність, знижену чутливість до інсуліну, передчасний атеросклероз і порушення толерантності до глюкози [19–21]. Кілька досліджень вивчали вплив лікування ГР на дітей і підлітків з ДГР, серцеву функцію, ліпідний обмін, склад тіла, адипокіни та маркери периферичного запалення [22, 23].

Короткострокові дослідження (5 типу випадок—контроль [22, 23] і 1 неконтрольоване [24]) за участю близько 120 дітей із ДГР підтвердили позитивний ефект від лікування ГР на масу лівого шлуночка, але дані щодо серцевої діяльності, вимірної за допомогою ехокардіографії (фракційне вкорочення та фракція викиду лівого шлуночка) і функції судин (товщина інтими-меді загальних сонних артерій), були суперечливими. У проспективному неконтрольованому дослідженні D.I. Shulman et al. [24] 10 дітей препубертатного віку (середній вік — ( $5,7 \pm 2,7$ ) року, 5 ІДГР/5 МДГГ (7 з аномалією гіпофіза на МРТ та 3 з ідіопатичними) мали зменшену масу лівого шлуночка, що значно збільшилась через рік лікування без будь-яких змін функції серця. Результати узгоджуються з повідомленням R.A. Metwalley та ін. [25, 27]. У річному проспективному дослідженні типу випадок—контроль за участю 30 дітей препубертатного віку з ДГР (27 з ІДГР та 3 з МДГГ) та здорових дітей аналогічного віку, співвідношенням статей, ППТ й ІМТ

зменшена маса лівого шлуночка нормалізувалася після першого року лікування ГР, поліпшення маси лівого шлуночка прямо пропорційно корелювало зі збільшенням рівня ІФР-1 [26]. Систолічна та діастолічна функція лівого шлуночка не змінилися через 2 роки лікування, однак в іншому дослідженні зареєстровано незначні зміни систолічної функції лівого шлуночка [28].

Дані щодо щільності кісткової тканини та складу тіла в дітей із ДГР загалом є послідовнішими. Використання DXA показало, що діти з нелікованим ДГР мали меншу мінеральну щільність кісткової тканини та нежирову масу й більше жирової маси, а лікування ГР поліпшувало ці аномалії в багатьох дослідженнях [29–31]. У 6-річному проспективному дослідженні за участю 59 дітей із ДГР за допомогою DXA вимірювали мінеральну щільність кісткової тканини поперекового відділу хребта, загальну мінеральну щільність кісткової тканини й склад тіла [31]. Середня мінеральна щільність поперекового відділу хребта та загальна мінеральна щільність кісткової тканини тіла була знижена на момент встановлення діагнозу та нормалізувалася через рік лікування ГР, відсоток жиру в організмі підвищився й нормалізувався протягом 6 міс. Тяжкість ДГР або наявність дефіциту інших гормонів гіпофіза (ІДГР порівняно з МДГГ) не були пов'язані з мінеральною щільністю кісткової тканини на момент діагностики або з відповіддю на терапію ГР. Навпаки, дослідження 5-річного лікування ГР виявило значне збільшення z-показника мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта у 35 дітей з ІДГР, але не в 15 дітей з МДГГ [32]. Когорта пацієнтів із МДГГ у першому дослідженні переважно мала набутий ДГР унаслідок внутрішньомозкових пухлин, тоді як у другому дослідженні когорта пацієнтів мала МДГГ здебільшого внаслідок уроджених аномалій гіпофіза. Таким чином, тривалість ДГР, наявність дефіциту гонадотропінів та/або неадекватність замісної терапії статевими стероїдами можуть пояснити різницю між результатами.

Дані щодо ліпідних профілів у дітей із нелікованим ДГР порівняно зі здоровими контрольними групами та ефектом лікування ГР суперечливі. У більшості досліджень брала участь невелика кількість дітей (від 12 до 158). У деяких дослідженнях повідомлялося про патологічні профілі ліпідів у нелікованих пацієнтів із ДГР порівняно зі здоровими особами контрольної групи, що поліпшилися при лікуванні ГР [22, 25, 33–35]. Навпаки, в інших дослідженнях повідомлялося про нормальні ліпідні профілі порівняно зі здоровими особами контрольної групи, але лікування ГР сприяло значному зниженню рівня загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької густини та коефіцієнта атерогенності [26, 28, 31, 36].

Відмінності за результатами в зазначених дослідженнях можна пояснити:

- тяжкістю ДГР (тяжкий — піковий рівень ГР при провокативному тестуванні < 3 або < 5 мкг/л, частковий ДГР — піковий рівень ГР між 5 і 10 мкг/л);
- наявністю ІДГР або МДГГ;
- різними аналізами ГР, які використовують для визначення ДГР (поліклональний радіоімунний аналіз та імунометричні аналізи);
- різними дозами ГР;
- різною тривалістю лікування ГР.

## 2. Розгляд і діагностика ДГР

2.1. Умови, коли проведення провокативних тестів на ГР не потрібне для діагностики ДГР.

*Для пацієнтів, які не відповідають наступним критеріям, але з великою підозрою на наявність ДГР, його можна діагностувати традиційним підходом.*

2.1.1. Ми пропонуємо встановлювати діагноз ДГР без проведення провокативних тестів на ГР у пацієнтів, які мають усі з наступних трьох станів: ауксологічні критерії, гіпоталамо-гіпофізарний дефект (велика вроджена вада розвитку (ектопія задньої частки гіпофіза та гіпоплазія гіпофіза з аномальною ніжкою), пухлина або опромінення) і дефіцит принаймні одного додаткового гормона гіпофіза. *(Умовна рекомендація, ●●○○).*

2.1.2. Ми пропонуємо діагностувати ДГР унаслідок вродженого гіпопітуїтаризму без формального проведення провокативних тестів на ГР у новонародженого з гіпоглікемією, в якого концентрація ГР у сироватці крові не перевищує 5 мкг/л і є дефіцит принаймні одного додаткового гормона гіпофіза та/або класичної тріади візуалізації (ектопія задньої частки гіпофіза та гіпоплазія гіпофіза з аномальною ніжкою). *(Умовна рекомендація, ●●○○).*

*Технічне зауваження:* низька концентрація ГР під час спонтанної гіпоглікемії недостатня для діагностики ДГР.

«Класичний» ДГР, як описано Lawson Wilkins, означає повну або майже повну неможливість секреції ГР, що призводить до надзвичайно повільної швидкості росту та ДЗ на багато стандартних відхилень нижче за середню [37]. При класичному ДГР лікування ГР відновлює нормальний ріст із досягненням перцентилів, які сприяють досягненню СЗБ, зокрема на рівні верхніх перцентилів дорослого зросту. У більшості випадків класичний ДГР асоціюється з гіпоталамо-гіпофізарними аномаліями при візуалізації [38], МДГГ або анамнезом ураження ділянки, зокрема пухлиною, хірургічного втручання та/або опромінення черепа [39]. У спостережних дослідженнях цих дітей провокативні тести показують, що концентрації ГР дуже відрізняються від нормального діапазону, тому точність тесту, відтворюваність і ефективність аналізу можуть не бути вирішальними перешкодами для точного діагнозу. Наприклад, у дослідженні за участю 63 пацієнтів із ДГР, які отримували лікування, усі 15 пацієнтів з аномаліями при візуалізації досяг-

ли максимальної концентрації ГР  $< 5$  мкг/л [38]. Крім того, у міжнародному дослідженні Genetics and Neuroendocrinology of Short Stature International Study (GeNeSIS) середній пік рівня ГР становив 2,7 мкг/л для 1071 пацієнта з ДГР з наявністю будь-якої аномалії зображення [39]. У KIGS (міжнародна база даних Pfizer Growth Study Database) середній пік ГР становив 3,1 мкг/л у дітей з аномаліями при візуалізації (за винятком гіпоплазії гіпофіза) порівняно з 4,9 мкг/л при гіпоплазії гіпофіза та 6,6 мкг/л при ідіопатичному ДГР [40]. Ці тести не були підтверджені як основа для залучення в РКД, але обсерваційні дослідження зазвичай показують, що дуже низька пікова відповідь на ГР корелює з дуже поганою відповіддю на лікування ГР [41–43].

Здорові новонароджені в перших 5–7 днів життя мають відносний гіперсоматотропізм із випадковими рівнями ГР вищими, ніж у старших дітей і дорослих [44, 45], цей показник знижується протягом наступних тижнів [46]. У новонароджених із вродженим ДГР, зумовленим пангіпопітуїтаризмом, частіше трапляється гіпоглікемія. З 44 пацієнтів із вродженим ДГР жоден із ІДГР не мав гіпоглікемії, тоді як у 60–70 % новонароджених із пангіпопітуїтаризмом (з/без аномалій при візуалізації) зареєстровано гіпоглікемію [47]. Неонатальний холестаза із гіпоглікемією виникає при пангіпопітуїтаризмі та поліпшується при медикаментозному заміщенні гормонів гіпофіза, зокрема ГР [48]. Рівень ГР (випадковий або пов'язаний зі спонтанною гіпоглікемією), який відрізняє немовлят із ДГР від тих, хто має достатній рівень ГР, точно не встановлено. Ретроспективне дослідження з використанням валідованого аналізу висушених плям крові з фільтрувального паперу виявило, що в 314 новонароджених віком до 5 днів середня концентрація ГР становила 16,4 мкг/л (95 % довірчий інтервал – 7–39,4 мкг/л). Навпаки, у 9 новонароджених із МДГГ рівень ГР становив  $\leq 5,5$  мкг/л за даними зазначеного аналізу ГР, але зразки були зібрані у цих дітей у віці від 5 до 28 днів [44]. З огляду на варіативність аналізу ГР значення ГР  $\leq 5$  мкг/л на перший тиждень життя в новонародженого з дефіцитом інших гормонів гіпофіза, у якого є гіпоглікемія, імовірно, буде достатньо для точної діагностики ДГР. Після першого тижня життя не існує чітких порогових рівнів ГР, які відрізняли б новонароджених без патології від новонароджених із ДГР. За межами періоду новонародженості низька концентрація ГР під час гіпоглікемії недостатня для діагностики ДГР через низьку специфічність [49]. Проблеми визначення нормальних рівнів ГР та ІФР-1 у перших 18 міс життя розглянуто в іншому розділі [50].

## 2.2. Провокативні тести щодо ГР.

2.2.1. Ми рекомендуємо не покладатися на результати провокативного тесту на ГР як єдиний діагностичний критерій ДГР. (Сильна рекомендація, ●●●●).

*Технічне зауваження:* дуже низькі пікові рівні ГР при провокативному тестуванні відповідають тяжкому ГР. Очікується, що пацієнти з такими результатами отримають значну користь від лікування ГР. Однак порогового результату тесту, який відрізняє нормальний показник від часткового ДГР, що реагує на лікування, точно не встановлено.

*Технічне зауваження:* з огляду на значну кількість здорових, нормально зростаючих дітей, чий результат тесту нижче за допустимі межі, для діагностики ДГР необхідна неадекватна відповідь на два різних провокативних тести. Хоча можливо, що поєднання тестів може дати результати, що відрізняються від таких тестів, проведених у різні дні, немає доказів проти виконання обох тестів послідовно в один день.

*Технічне зауваження:* реакція ГР на провокативне тестування знижена в осіб з ожирінням або надмірною масою тіла, а пікові значення зменшуються зі збільшенням ІМТ. На відміну від дорослих залежні від ожиріння модифікації діагностичних критеріїв у дітей не визначено.

У концептуальному визначенні затримки росту йдеться про аномально низьку швидкість росту, тоді як визначення неадекватної секреції ГР має ґрунтуватися на більш складних доказах. Багато випадків ДГР не супроводжуються дефіцитом інших гіпофізарних гормонів або відомою гіпоталамо-гіпофізарною патологією (ідіопатичний ДГР) і мають бути діагностовані за допомогою вимірювання рівня ГР (інші кінцеві точки, пов'язані з ГР, наприклад, склад тіла та рівні ІФР-1, мають недостатню чутливість і специфіку, щоб чітко розрізняти дітей із/без ДГР). Діагностику ускладнює пульсуючий характер секреції ГР, що потребує використання провокативного (стимулювального) тестування.

Немає РКД ДЗ, в яких встановлено кореляцію результатів провокативного тестування на ГР з ефектами лікування ГР. Найвні докази отримано на підставі відповіді на лікування протягом перших кількох років. Вони демонструють певну прогностичну цінність піків  $< 10$  мкг/л на приріст ДЗ SD [51–53]. Однак не існує контрольованого, який ґрунтується на доказах золотого стандарту для цього cut off, прийнятого для виявлення часткових випадків у континуумі між повним дефіцитом і нормою. Згідно із сучасними імунометричними методами та стандартами, величина 10 мкг/л дещо менша, ніж середня відповідь, отримана на більшість провокативних тестів у нормально зростаючих дітей (5-й перцентиль  $< 5$  мкг/л) [54, 55].

За відсутності доказів, отриманих у контрольованих дослідженнях, постмаркетингові опитування можуть допомогти оцінити, які рівні в цьому континуумі передбачають відповідь на лікування. Дані KIGS були математично змодельовані для 593 дітей препубертатного віку, у яких був діагностований ДГР на підставі відповіді ГР  $< 10$  мкг/л та які отримували ГР [56]. Додавання пікової відповіді ГР до моделі аукологічних параметрів збільшило відсо-

ток поясненої дисперсії з 45 до 60 %, що робить його статистично значущим, але досить помірним предиктором. Однак при врахуванні індивідуальних значень для поліпшення прогнозу швидкості росту в перший рік, пов'язаного з піком ГР, прогноз виходив з пікових рівнів < 5 мкг/л. На цьому рівні пік ГР збільшив прогноз на 4 см росту в перший рік. Подібні результати отримано в 236 дітей препубертатного віку, залучених у дослідження NCGS у США [57]. Підвищення рівня SD зросту ( $\Delta 3pSD$ ) у перший рік не відрізнялось у дітей із піковими відповідями на ГР 5–10 або > 10 мкг/л, а  $\Delta 3pSD > 1,5 SD$  зареєстровано лише при піках ГР < 5 мкг/л. Специфічність порогового значення 10 мкг/л оцінена лише в 25 % пацієнтів. У 1192 дітей, які взяли участь у дослідженні ICGS в Японії [58] (також спонсорованому фармацевтичною індустрією), більший  $\Delta 3pSD$  зафіксували в дітей із піками ГР < 5 мкг/л за двома тестами порівняно з дітьми з принаймні одним тестом із піком > 5 мкг/л. Дані щодо ДЗ і постмаркетингових досліджень недоступні, а їхній аналіз недоцільний через сильну упередженість щодо продовження лікування лише пацієнтами, які добре реагують на ранній стадії лікування.

Крім відсутності доказів на основі ДЗ, що підтверджують діагностично значущий результат порогового тесту, існує кілька обмежень для порівняння пікових відповідей ГР у провокативних тестах. Ми не змогли знайти жодних доказів того, що пікові значення ГР є однаковими при використанні різних провокуючих засобів. Використовуючи той самий аналітичний аналіз для вимірювання пікових концентрацій ГР у 68 нормально зростаючих дітей, Z. Zadik та співавт. [54] виявили хорошу узгодженість між стимульованими інсуліном і аргініном піками ГР ( $(14,2 \pm 6,3)$  і  $(13,1 \pm 6,1)$  мкг/л), але клонідин, ще один широко використовуваний стимул, дає набагато вищі рівні (у середньому —  $(21,0 \pm 10,7)$  мкг/л). У цьому дослідженні нормально зростаючих дітей 1 стандартне відхилення нижче за середнє для пікового значення ГР  $\leq 10$  мкг/л, при цьому 5-й перцентиль був меншим за половину цього порогового значення. Отримані результати були підтвержені у великому дослідженні на основі реєстру 3233 випадків у Франції [59], у якому коефіцієнт кореляції ( $r$ ) між піками ГР у двох тестах в одного пацієнта становили від 0,35 до 0,6, що означає, що  $R^2$  (відображує частку загальної дисперсії, яка пояснюється тим фактом, що два тести були виконані на одному суб'єкті) становила від 12 до 36 %. Ці результати також свідчать про недосконалу відтворюваність тесту в одного пацієнта з найвищою кореляцією, що для повторного тестування з інсуліновою стимуляцією має коефіцієнт лише ( $r = 0,72$ ;  $R^2 = 52$  %).

Дослідження показують, що реакція ГР на провокативне тестування залежить від ІМТ і що реакція ГР на стимуляцію значно нижча в дітей із ожирінням [60, 61]. У проспективному дослідженні

65 нормально зростаючих дітей з ожирінням спонтанна секреція ГР була меншою за половину референсної норми та нормалізувалася після втрати маси тіла [62]. Немає достатніх доказів для встановлення граничних значень ІМТ для провокативного тестування на ГР у дітей. У ретроспективному перехресному дослідженні тестування стимуляції глюкозоном у дорослих з ІМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> запропонувало зниження діагностичного порогу зі стандартних 3 мкг/л (було неуспішним у 45 % із 47 досліджених здорових дорослих) до 1 мкг/л (було неуспішним у 6 % здорових осіб контрольної групи, 59 % із 41 дорослого з частковим гіпофізарним дефіцитом і у 90 % із 20 дорослих із повним гіпофізарним дефіцитом) [63]. У дитини з ожирінням і поганим ростом слід заперечити інші ендокринопатії (наприклад, гіпотиреоз і гіперкортицизм) перед тестуванням на ДГР, оскільки ці стани, якщо вони наявні та не лікуються, можуть спричинити хибно низькі рівні під час провокативного тестування на ГР.

2.2.2. З огляду на великі розбіжності між аналізами ГР, ми рекомендуємо установам вимагати від лабораторій надання узгоджених аналізів ГР із використанням стандарту соматропіну, IRP IS 98/574, ізоформи 22k ghGH, як рекомендовано в консенсусних заявах 2006 і 2011 р., а також в опублікованих стандартах заміності. (Сильна рекомендація, ●●●●).

Концентрації гормону росту в сироватці крові нині вимірюють різними методами за різними стандартами. Нормальні значення встановлені за допомогою поліклональних радіоімунних аналізів і очищених гіпофізарних стандартів. Використовувани імунометричні аналізи з моноклональними антитілами й рекомбінантними стандартами мають вищу специфічність, але використання різних стандартів і антитіл зі специфічністю для різних ізоформ ГР призвело до великих розбіжностей між аналізами. Тому стандартизація або принаймні гармонізація потрібна для змістовної оцінки та порівняння результатів. Важливим першим кроком для гармонізації є прийняття рекомбінантного первинного еталонного матеріалу, найсучаснішим і найпоширенішим з яких є IRP IS 98/574, ізоформа 22k ghGH, як рекомендовано консенсусними заявами 2006 та 2011 р. [64]. Якщо різні методи дають однаковий результат для однакових пулів сироватки крові, то аналізи можна вважати стандартизованими, якщо ні, то гармонізації досягають документуванням незалежних від зразка відмінностей та отриманням поправкових коефіцієнтів для отримання однакових значень для одного зразка шляхом використання змінних пулів сироватки, як описано Н.А. Ross та ін. [65].

Розбіжності між поточними аналізами ГР призводять до неправильної діагностичної класифікації. Використовуючи три контрольних аналізи (два з використанням одного стандарту, 88/624),

В. Nauffa та співавт. [66] повторно дослідили 699 пікових зразків провокативного тестування на ГР. Середня різниця між аналізами становила від 5,4 до 10,3 мОд/л (2,7–5,1 мкг/л). Віднесення до груп із ДГР чи достатнім рівнем ГР істотно відрізнялося при різних аналізах у підгрупі зі 132 суб'єктів, які проходили стандартизоване тестування з використанням інсуліну та аргініну, що призвело до неправильного віднесення 29 % пацієнтів до однієї із зазначених груп. В іншому дослідженні зразки з 47 провокативних тестів аналізували чотирма методами [67]. Виявлено розбіжності зі значним впливом на результати діагностики. Один імунометричний аналіз класифікував 36 % тестів як показники ДГР порівняно з 15 % при стандартному радіоімунологічному аналізі.

Кілька країн прагнули стандартизувати або гармонізувати аналізи ГР. Систематична багатолабораторна спроба стандартизації аналізів у Фінляндії в 1998–2003 рр. показала значне поліпшення узгодженості, але навіть в 2003 р. розбіжностей не було усунуто повністю [68]. Інша спроба гармонізації в Німеччині виявила 27 % випадків неправильної класифікації до коригування результатів за коефіцієнтом перетворення [69]. В Японії систематичні зусилля щодо гармонізації з використанням єдиного біосинтетичного стандарту сприяли зниженню порогового значення з 10 до 6 мкг/л переважно завдяки імунометричним методам, які вимірюють більш низькі показники, ніж оригінальний радіоімунологічний аналіз [70].

2.2.3. Ми пропонуємо перед провокативним тестуванням на ГР спочатку проводити SexSP у препубертатних хлопців старше 11 років і препубертатних дівчат старше 10 років із прогнозом ДЗ у межах  $-2$  SD від середнього значення контрольної популяції, щоб запобігти непотрібному лікуванню ГР дітей із конституціональною затримкою росту і статевого дозрівання. (*Умовна рекомендація*, ●●○○).

*Технічне зауваження:* найкращі доступні докази існують для хлопців; докази екстраполюються на дівчат.

*Технічне зауваження:* доцільним підходом як для хлопців, так і для дівчат буде призначення 2 мг (1 мг для маси тіла  $< 20$  кг)  $\beta$ -естрадіолу (не етинілестрадіолу) перорально 2 вечори перед тестом. Крім того, хлопцям можна призначити тестостерон внутрішньом'язово (50–100 мг депо-композиції за 1 тиждень дослідження).

*Технічне зауваження:* ця рекомендація стосується пацієнтів, які раніше не отримували ГР. Його немає сенсу використовувати в пацієнтів, які вже отримують лікування ГР.

У дітей із конституціональною затримкою росту та статевого дозрівання нормальне зниження допубертатної швидкості росту з віком (переривається пубертатним стрибком росту) є тривалим і може призвести до аномальної швидкості росту [71]. Це супроводжується зниженням відповіді ГР на

провокативні стимули [72], що дало підставу припустити, що в дітей препубертатного віку тестування ГР передуює короткочасне лікування статевими стероїдами.

SexSP перед провокативним тестуванням на ГР у дітей препубертатного віку поліпшує діагностичну специфічність без шкоди для чутливості діагностики тяжкого ГР і може запобігти неадекватному лікуванню ГР у дітей із конституціональною затримкою росту та статевого дозрівання. Застосування 1–2 мг естрадіолу 44 дітям з ІН підвищило середній нижній 95 % довірчий інтервал пікової відповіді ГР на проведений після цього аргінін-клонідиновий тест з явно «ненормального» 3,7 до 8,3 мкг/л. Цей дуже значний приріст специфічності не супроводжувався втратою чутливості, оскільки відповідь була незмінною в 15 дітей зі встановленим ДГР унаслідок наявності дефіциту інших гормонів гіпофіза (7 із 15 випадків), результатами візуалізації або іншими фенотиповими особливостями [73]. У подовжньому дослідженні за участю 8 дітей із затримкою статевого дозрівання середня пікова відповідь на ГР становила 8,2 мкг/л, що було нижче за пороговий рівень ГР і значно нижчим, ніж у дітей препубертатного віку контрольної групи. Середня пікова відповідь нормалізувалася до 15,8 мкг/л, коли через 0,83–2,14 року настало статево дозрівання дітей [72]. Подібні результати отримані в перехресному дослідженні 84 здорових дітей, які не отримували лікування. Частка тих, у кого класифікували 6 ДГР за порогом 7 мкг/л, знизилася з 61% на I стадії за Таннером до 0 на IV і V стадіях [74]. Обсерваційне дослідження повідомило про ДЗ у 50 здорових хлопців, яких визначили як таких, хто має низький зріст і затримку статевого дозрівання (середня затримка – 2 роки) зі швидкістю росту  $< 5$  см/рік. Ці хлопці мали пікові значення ГР у дефіцитному діапазоні без первинної терапії статевими стероїдами (середнє значення –  $(4,9–5,4 \pm 2,1–3,0)$  мкг/л) [75]. У разі проведення SexSP середні пікові значення ГР після стимуляції становили  $(15,4–19,3 \pm 5,1–5,9)$  мкг/л при застосуванні трьох різних початкових доз тестостерону. Без лікування середній SD зросту в хлопців змінився з  $-(2,4 \pm 0,4)$  (діапазон від  $-4,0$  до  $-1,7$ ) під час тестування до  $-(1,27 \pm 0,72)$  (діапазон від  $-2,54$  до  $+0,49$ ) ДЗ. У результаті SD зросту був у межах норми та відповідав СЗБ хлопців. Однак даних щодо дівчат не було. Більшість хлопців мали нормальний прогноз щодо ДЗ на момент тестування (середнє значення  $-(1,3 \pm 1,0)$  SD, діапазоном від  $-3,1$  SD до  $+2$  SD).

Готуючи цю настанову, робоча група приділяла велике значення зменшенню непотрібного лікування ГР дітей із конституціональною затримкою росту та статевого дозрівання через пов'язану з цим потенційну шкоду (доведену чи теоретичну), витрати та психологічний і фізичний тягар. Неодноразово показано, що SexSP підвищує специфіч-

ність, не зменшуючи чутливості провокативного тестування на ГР для важкого ДГР, але в усіх дослідженнях були невеликі вибірки. Виявлено лише одне дослідження, в якому ДЗ було обрано як показник для оцінки доказів. Це дослідження показало, що хлопці досягли нормального ДЗ без лікування ГР, але багато хто прогнозував, що ДЗ буде в межах норми під час тестування. Хоча діапазон прогнозованого ДЗ у цьому дослідженні скоротився до  $-3,1$  SD, групові дані можуть приховувати зміни на індивідуальному рівні. Немає прямих доказів того, що пацієнти з прогнозованим ДЗ  $< -2$  SD, яких віднесено до осіб із дефіцитом ГР лише після тестування без проведення SexSP, досягають зросту в межах норми для дорослих без лікування ГР. Отже, докази оцінено як низькі. Робоча група досягла одностайного консенсусу щодо того, що діти препубертатного віку з діагнозом ДГР із використанням SexSP, імовірно, отримають більшу користь від лікування ГР, ніж діти, у яких діагноз встановлено без SexSP. Імовірно, що з пацієнтів, у яких діагностовано ДГР без первинного SexSP, діти з аномально низькими прогнозами ДЗ за результатами тестування можуть потребувати лікування ГР для досягнення нормального ДЗ.

Не повідомлялося про гінекомастію в хлопців або інші побічні ефекти при застосуванні рекомендованих доз SexSP. Немає систематичних контрольованих доказів на користь будь-якого із запропонованих протоколів порівняно з іншими. L.A. Wetterau [76] узагальнив різні використані методи.

### 2.3. Вимірювання спонтанної секреції ГР

2.3.1. Ми рекомендуємо не використовувати спонтанну секрецію ГР для діагностики ДГР у клінічних умовах. (*Сильна рекомендація, ●●○○*).

З огляду на обмеження провокативного тестування привабливою є ідея вимірювання спонтанної секреції ГР як профілю із серійним відбором проб [77] або як інтегрованого рівня шляхом безперервного забору крові [78]. Припускають, що дитина, яка не може нормально виділяти ГР, може реагувати на нефізіологічне фармакологічне провокативне тестування. Цей стан називається нейроендокринною дисфункцією [77]. Ця гіпотеза була перевірена лікуванням ГР 7 низькорослих дітей з аномально низькою швидкістю росту, які мали провокативні відповіді ГР  $> 10$  мкг/л, але низьку його спонтанну секрецію [77]. Зареєстрували короткочасне прискорення росту, подібне до такого в дітей із загальноприйнятим ДГР. Не надано даних про тривалий ріст та ДЗ. Крім того, що прискорення швидкості росту протягом першого року є дуже недосконалим прогностичним чинником досягнення ДЗ, основним недоліком цього дослідження було те, що 4 із 7 пацієнтів були пубертатного віку із серйозною затримкою кісткового віку. Початок пубертату під час лікування не оцінювали, а він міг пояснити значну частину випадків прискореного росту. Подібне прискорення росту в перший рік описано

в 2 інших дослідженнях дітей, діагностованих за тими самими критеріями [79–81]. Обидва дослідження мали однакові обмеження.

Ми змогли виявити дані про вплив на ДЗ лише в одному ретроспективному дослідженні [80], яке показало середнє збільшення ДЗ на  $1,03$  SD після лікування ГР у дітей, які відповідали критеріям нейроендокринної дисфункції, порівняно з нелікованими випадками ІН із нормальною спонтанною секрецією. Цей приріст практично ідентичний отриманому при лікуванні ІН (див. обговорення нижче), тому внесок спонтанного вимірювання ГР дуже сумнівний.

Нормативні дані щодо спонтанної секреції ГР установлені в дослідженні, яке показало, що 4 із 10 дітей нормального зросту з нормальним ростом та 8 із 35 із конституціональною затримкою зросту, але нормальною швидкістю росту, мали характеристики нічної секреції ГР, притаманні діагнозу нейроендокринного ДГР [82]. Додаткове дослідження також виявило схожість спонтанної секреції ГР у здорових, нормально зростаючих дітей та дітей із ДГР [83]. На жаль, результати частого відбору зразків ГР були суперечливими, коли нормальних дітей досліджували в двох окремих випадках за однакових умов [84]. З огляду на ці обмеження робоча група впевнилась, що будь-яка потенційна користь від взяття зразків ГР уночі не виправдовує незручностей для пацієнтів, а отже, високо оцінила цю рекомендацію.

### 3. Дозування ГР у лікуванні пацієнтів із ДГР

Як показання для лікування ДГР виробники соматропіну отримали схвалення FDA на його використання в дозі  $25$ – $35$  мкг/кг маси тіла на добу або  $0,16$ – $0,24$  мг/кг маси тіла на тиждень, як зазначено в інструкціях до продукту (стандартне дозування). У США кілька виробників отримали дозвіл на вищі дози в препубертатний період (до  $0,3$  мг/кг маси тіла на тиждень або  $42$ – $50$  мкг/кг маси тіла на добу залежно від частоти використання ГР 6 або 7 днів на тиждень) і до  $0,7$  мг/кг маси тіла на тиждень у період статевого дозрівання (дозування в період статевого дозрівання, лише для ДГР). Про дозування із розрахунку на ППТ також повідомляється в деяких інструкціях до продуктів, які використовують за межами США. У цьому розділі дози наведено в мг/кг маси тіла на тиждень або мг/м<sup>2</sup> на тиждень. Деякі дослідження повідомляли про дози в міжнародних одиницях (МО). Перерахунок  $3,0$  МО =  $1$  мг ГР використано для порівняння доз, оскільки більшість цитованих досліджень вводили автентичний рекомбінантний людський ГР (рГР) (перерахунок для метіоніл ГР, більш ранньої формули ГР, становить  $2,7$  МО =  $1$  мг). Дослідження, в яких повідомлялося про дози в мг/м<sup>2</sup>, не були переведені в мг/кг, оскільки маса тіла та ППТ змінюються з різною швидкістю в дитинстві, що не дає змоги розробити надійну формулу для перерахун-

ку дози. Для дитини з масою тіла 30 кг і ППТ 1 м<sup>2</sup> доза 0,16–0,24 мг/кг маси тіла на тиждень приблизно дорівнює 4,8–7,2 мг/м<sup>2</sup> на тиждень.

3.1. Ми рекомендуємо використовувати дозування ГР на основі маси тіла або ППТ при ДГР (*Сильна рекомендація, ●●●○*).

*Технічне зауваження:* ми не можемо дати рекомендації щодо дозування на основі ІФР-1, оскільки немає опублікованих даних щодо ДЗ із застосуванням цього методу. Обґрунтування є логічним, але цільовий рівень ІФР-1 не встановлений для оптимізації балансу між збільшенням ДЗ, потенційними ризиками та вартістю.

Дослідження, що демонструють позитивний вплив ГР на досягнутий ДЗ, переважно використовували дозу на основі маси тіла або ППТ [8–17, 85–88]. Вибір дози на основі маси тіла або ППТ є питанням особистої або національних переваг [89]. Обґрунтування використання дози на основі ППТ ґрунтується на припущенні, що метаболізм лікарських препаратів не зменшується пропорційно збільшенню маси тіла, оскільки він залежить переважно від об'єму позаклітинної рідини, який не залежить від маси тіла. Відмінності в розрахунку дози між підходами, що ґрунтуються на масі тіла або ППТ, найвиразніші в молодшому віці та при ожирінні. I.P. Hughes та співавт. [90] зазначили, що старші діти отримують нижчу загальну дозу ГР, якщо використовують дозування на основі ППТ. Досліджень, які б порівняли дозування на основі маси тіла та ППТ, не проведено. Таким чином, недостатньо доказів, щоб рекомендувати один режим дозування.

Дозування ГР на основі ІФР-1 запропоновано з урахуванням двох чинників. По-перше, існують значні міжіндивідуальні варіації ростового ефекту на однакову дозу ГР на 1 кг маси тіла, тому дозування на основі антропометричних показників може не бути оптимальним для конкретного пацієнта. По-друге, оскільки вплив ГР на ріст значною мірою зумовлений його стимуляцією ІФР-1, сироваткова концентрація ІФР-1 може бути біомаркером дії ГР в окремого пацієнта та дає змогу індивідуально титрувати дозу, як для левотироксину на основі тестів функції щитоподібної залози. P. Cohen та співавт. [91] у рандомізованому дослідженні оцінили ефективність дозування ГР за показником ІФР-1 у сироватці крові за впливом на ріст після 2 років терапії ГР. Діти з діагнозом ДГР, які отримували дози ГР, що досягли сироваткового вмісту ІФР-1 +2 SD, мали статистично значущу більшу різницю за ЗрSD (+2,04 ± 0,17) ЗрSD від показника до лікування), ніж діти, рандомізовані для лікування ГР у дозі, що мала досягти рівня ІФР-1 у сироватці крові 0 SD (+1,41 ± 0,13) ЗрSD від показника до лікування). Середня доза ГР для досягнення ІФР-1 +2 SD становила 91 мкг/кг маси тіла на добу (медіана — 65 мкг/кг маси тіла на добу), тоді як середня доза ГР для досягнення ІФР-1 до

0 SD — 37 мкг/кг маси тіла на добу (медіана — 33 мкг/кг маси тіла на добу). У кожній групі лікування був необхідний широкий діапазон доз для досягнення цільового рівня ІФР-1. З цільовим показником ІФР-1 +2SD < 65 % дітей потребували дози ГР > 50 мкг/кг маси тіла на добу, тоді як 35 % — дози ГР ≤ 50 мкг/кг маси тіла на добу (близько 0,35 мг/кг маси тіла на тиждень). У цільовій групі з ІФР-1 0 SD < 20 % дітей потребували дози ГР > 50 мкг/кг маси тіла на добу. Таким чином, деякі діти з ДГР мають потребу в стійкішому підвищенні рівня ІФР-1 (що корелює з лінійним ростом), ніж інші при такій самій дозі на основі маси тіла [92]. Дослідження, які б порівнювали ефективність щодо ДЗ дозування на основі ІФР-1 зі стандартним дозуванням на основі маси тіла, не проведено. Оскільки комісія вирішила ґрунтувати рекомендації на результатах ДЗ, недостатньо доказів, щоб рекомендувати дозування на основі ІФР-1 замість дозування на основі маси тіла або ППТ.

Дозування ГР тричі на тиждень застосовували спочатку після введення рГР як застарілу парадигму дозування для ГР, отриманого з гіпофіза. Щоденне дозування ГР сприяло вищому абсолютному збільшенню зросту та збільшенню ЗрSD, ніж поділ такої самої тижневої дози на три введення в порівняльному дослідженні, протягом 1–4 років [93, 94]. У більшості досліджень ДЗ у дітей, які отримували ГР, останній вводили 6–7 днів на тиждень або тричі на тиждень, або частіше. Оскільки більшість даних про ДЗ зареєстрували в осіб, які отримували дозу частіше, ніж тричі на тиждень, дозування тричі на тиждень не рекомендується.

3.2. Ми рекомендуємо початкову дозу ГР 0,16–0,24 мг/кг маси тіла на тиждень (22–35 мкг/кг маси тіла на добу) з індивідуальним підбором наступного дозування. (*Сильна рекомендація, ●●○○*).

*Технічне зауваження:* деяким пацієнтам можуть знадобитися вищі дози.

Сила доказів, які вказують на різницю в ДЗ між дітьми з ДГР, які отримують різні дози ГР, є помірно низькою, оскільки висновки в дослідженнях відрізняються. З огляду на тягар лікування ГР для системи охорони здоров'я та невизначені віддалені ризики лікування, слід використовувати найнижчу дозу з доведеною ефективністю.

Сукупність доказів щодо впливу різних схем дозування ГР на результати ДЗ має помірну або низьку якість. Ці докази отримано зі звітів про середні дози ГР, використані в реєстрових або популяційних дослідженнях, аналізу потенційних змінних, які можуть вплинути на ДЗ у пацієнтів, зареєстрованих у реєстрах, і нерандомізованих або рандомізованих досліджень з невеликою кількістю пацієнтів. Ранні дані з реєстрів NCGS і KIGS, які містили інформацію про вищі тижневі дози рГР (0,18–0,3 мг/кг маси тіла на тиждень), ніж використані в дослідженнях гіпофізарного ГР [95, 96], показали, що середні значення (ДЗ SD — СЗБ SD)

становило  $-0,5$  SD за дози  $\sim 0,18$  мг/кг маси тіла на тиждень [10] або  $-0,5$  SD за дози  $0,3$  мг/кг маси тіла на тиждень [11], що свідчить про те, що вища тижнева доза rGP може сприяти більшій прибавці росту порівняно з меншою тижневою дозою, використаною з GP, що вироблявся з гіпофіза. Пізніші дані з більшою кількістю зареєстрованих суб'єктів у національному реєстрі Франції ( $n = 1524$ ), реєстрі Pharmacia/Pfizer ( $n = 1258$ ) і голландській когорті ( $n = 552$ ) не виявили суттєвої кореляції між дозою GP та ДЗ при багатофакторному аналізі [9, 12, 97]. Учасники цих досліджень отримували лікування протягом 4–9 років, середні дози GP становили  $0,18$ – $0,24$  мг/кг маси тіла на тиждень (діапазон від  $0,11$  до  $0,28$  мг/кг маси тіла на тиждень). У канадській когорті з 96 пацієнтів фіксована доза  $0,18$  мг/кг маси тіла на тиждень, яку застосовували в середньому протягом 9 років, спричинила зріст  $-0,5$  SD від СЗБ [15]. Ретроспективне дослідження типу випадок–контроль за участю 26 пацієнтів, які отримували GP у дозі  $0,15$  або  $0,3$  мг/кг маси тіла на тиждень, виявило, що 13 пацієнтів, які отримували дозу GP  $0,3$  мг/кг маси тіла на тиждень, досягли середнього (ДЗ SD – СЗБ SD) на  $0,73$  SD вище, ніж пацієнти, які отримували меншу дозу [14]. Учасники мали однаковий СЗБ, вихідний зріст і тривалість лікування. У РКД за участю 35 осіб порівнювали ДЗ у дітей, які отримували  $0,7$  мг/м<sup>2</sup> на добу ( $4,9$  мг/м<sup>2</sup> на тиждень) порівняно з пацієнтами, які отримували  $1,4$  мг/м<sup>2</sup> на добу ( $9,8$  мг/м<sup>2</sup> на тиждень) [98]. Середні значення (ДЗ SD – СЗБ SD) становило  $-0,7$  порівняно з  $-0,3$  SD у групах із низькою та високою дозами відповідно, з різницею  $4$  см, яка не досягла рівня статистичної значущості. Можливо, це дослідження було недостатньо потужним, щоб виявити різницю, тому більші контрольовані дослідження зможуть продемонструвати статистично значущий ефект вищих доз GP. Отже, у дослідженнях, у яких повідомлялося про ДЗ, більшість пацієнтів отримували дози GP від  $0,18$  до  $0,24$  мг/кг маси тіла на тиждень, а багатофакторний аналіз даних не виявив кореляції між вищими дозами та вищим ДЗ. У дослідженнях, які порівнювали різні схеми дозування, взяла участь невелика кількість пацієнтів, і результати різних досліджень відрізнялися.

Одним із керівних принципів робочої групи з настанов є запобігання шкоді (теоретичній або доведеній) при використанні методик із недоведеною користю. Теоретично високі дози GP спричиняють вищий ризик віддалених несприятливих наслідків і більші витрати системи охорони здоров'я. Оскільки сукупність доказів суперечить порівняльній ефективності різних доз GP для досягнення ДЗ, комісія рекомендує починати лікування GP нижчими дозами.

Міжіндивідуальна варіативність швидкості росту після початку терапії GP, яка, імовірно, відображує гетерогенність популяцій, у яких діагностова-

но ДГР, свідчить про те, що подальше дозування має бути індивідуальним. Такі змінні, як швидкість росту в перший рік лікування, зріст на початку лікування, тривалість лікування, пікова концентрація GP під час провокативного тестування та СЗБ, корелюють із вищим ДЗ [9, 12]. Для прогнозування індивідуальної реакції на GP на основі характеристик до лікування і короткострокових результатів лікування розроблено моделі з використанням даних із реєстрів [7, 56, 99, 100]. Моделі перевірено ретроспективно в двох когортах із кількістю дітей менше ніж 100 [56]. В одному дослідженні порівнювали ріст дітей із ДГР, рандомізованих для отримання стандартної дози GP на основі маси тіла або індивідуальної дози GP, змодельованої на підставі характеристик перед лікуванням [101]. Через 2 роки лікування різниця (ЗрSD – СЗБ SD) між групами була подібною ( $-(0,42 \pm 0,46)$ ) та ( $-(0,48 \pm 0,67)$ ), але група з індивідуальною дозою GP мала вужчий розподіл SD ( $2,25$  порівняно з  $3,36$  у групі стандартного дозування). В інших дослідженнях було показано, що короткострокові кінцеві точки росту, такі як 1- та 2-річна швидкість росту та зміна ЗрSD, посилюються такими факторами, як більші дози GP або титрування дози до рівня ІФР-1 [92, 102]. Незважаючи на те, що ці стратегії оптимізації параметрів росту в короткостроковій перспективі є логічними та перспективними, вони не були перевірені щодо ДЗ. Крім того, не вивчено порівняльної ефективності цих стратегій. Таким чином, наявні дані не дають змоги виявити найефективнішу стратегію індивідуалізації дозування GP після початку лікування GP (з використанням антропометричних параметрів, змодельованої відповіді на GP та/або рівнів ІФР-1).

3.3. Ми пропонуємо вимірювання рівнів ІФР-1 у сироватці крові для моніторингу відповіді на лікування GP і виробництва ІФР-1 у відповідь на зміни дози GP. Ми пропонуємо знизити дозу GP, якщо рівні ІФР-1 у сироватці крові перевищують лабораторно визначений нормальний діапазон для віку або стадії статевого дозрівання пацієнта. (Умовна рекомендація, ●○○○).

Гормон росту стимулює синтез і секрецію ІФР-1, циркулююча концентрація якого зазвичай зростає зі збільшенням дози GP. Таким чином, сироваткова концентрація ІФР-1 є корисним біомаркером експозиції GP як для діагностики, так і для моніторингу лікування [102]. Не визначено цільового рівня ІФР-1, який забезпечує оптимальний ріст при мінімізації майбутнього теоретичного ризику. Метааналіз когортних досліджень і досліджень типу випадок–контроль у загальній популяції, яка не отримувала GP, виявив, що рівні ІФР-1 у сироватці крові як на нижній, так і на верхній межі діапазону норми пов'язані з більшою кількістю випадків раку та смертністю від усіх причин [103]. У дослідженнях, використаних для метааналізу, вимірювали рівень ІФР-1 в осіб віком від 20 до 98 років (біль-

шість — віком 40—90 років), тривалість спостереження становила від 5 до 18 років. Віддалені наслідки коротших періодів підвищення рівня ІФР-1 у дитинстві невідомі.

Віддалених ризиків вищих рівнів ІФР-1 протягом короткого чи тривалого часу не визначено. Консенсусна група схвалює запобігання шкоді при лікуванні дітей препаратами ГР. Доки потенційний ризик не з'ясовано, ми пропонуємо регулярно контролювати концентрацію ІФР-1 у сироватці крові для підтримки рівня ІФР-1 у межах норми для віку та пубертатного стану. До аналізів, які використовують для кількісного визначення ІФР-1, належать методи імунометрії та рідинної хроматографії/тандемної мас-спектроскопії. Доступні комерційні аналізи можуть виявити різні значення ІФР-1 при використанні одного зразка сироватки [104]. З цієї причини, приймаючи клінічні рішення для пацієнта, значення ІФР-1 слід інтерпретувати відповідно до референтних діапазонів для статі, віку та статевого дозрівання, наданих комерційною лабораторією, яку використовують для вимірювання цього показника. Рівень ІФР-зв'язувального білка-3 (ІФРЗБ-3) і кислотолабільної субодиниці також суперечливо асоціюється з ризиком деяких видів раку та впливають на біодоступність ІФР-1. Однак комплексні взаємодії між трьома білками не вивчено достатньо, щоб рекомендувати використання альтернативних маркерів (наприклад, молярного співвідношення ІФР-1/ІФРЗБ-3 як оцінки вільного ІФР-1) для прогнозування віддалених ризиків [105—107].

3.4. У період статевого дозрівання ми не рекомендуємо регулярно збільшувати дозу ГР до 0,7 мг/кг маси тіла на тиждень у кожній дитині з ДГР. *(Сильна рекомендація, ●●○○).*

FDA схвалив вищі дози ГР під час статевого дозрівання на основі результатів РКД [85], в якому особи, які отримували вищу дозу ГР (0,7 мг/кг маси тіла на тиждень) протягом 3 років статевого дозрівання, мали більшу швидкість росту та досягли вищого ДЗ SD. Абсолютна різниця за середнім ДЗ між групами високої та контрольної дози (0,3 мг/кг маси тіла на тиждень) становила 4,6 см через 3 роки та 5,7 см через 4 роки. Хоча СЗБ SD між двома групами не відрізнявся на початковому рівні, показник (ДЗ SD — СЗБ SD) не наведено. Ефект терапії, який відчуває окремий пацієнт, може відрізнитися від ефекту для всієї групи. Група контрольної дози досягла середнього рівня ІФР-1 615 мкг/л (139—107 мкг/л), а група високої дози — 910 мкг/л (251—1843 мкг/л) через 36 міс терапії. З 97 пацієнтів у 10 зареєстрували серйозні побічні ефекти (у 4 у групі стандартної дози та 6 у групі високої дози). Чотири з 48 пацієнтів, які отримували вищу дозу, мали ефекти, що відповідають надлишку ГР (збільшення розміру взуття, набряк щиколотки та біль у стегнах). Хоча не повідомлялося про випадки внутрішньочерепної гіпертензії або зсуву епіфіза стегнової кістки, дослідження не було достатньо

потужним для виявлення цих потенційних серйозних побічних ефектів.

Проведені рандомізовані дослідження, у яких порівнювали дози для періоду пубертату < 0,7 мг/кг маси тіла на тиждень зі стандартним дозуванням [108—110]: 92 шведські дитини були рандомізовані для використання стандартної дози ГР (0,1 МО/кг маси тіла на добу, ~33 мкг/кг маси тіла на добу) або дози для періоду пубертату один або два рази на добу (0,2 МО/кг маси тіла на добу, ~67 мкг/кг маси тіла на добу) у дітей із 2-ю стадією пубертату за Таннером [109]. Медіана (ДЗ SD — СЗБ SD) становила від 0 до 1 SD для всіх груп із подібним розподілом даних. В іншому дослідженні 49 підлітків були рандомізовані для стандартної дози (0,7 мг/м<sup>2</sup> на добу) або дози для періоду пубертату (мг/м<sup>2</sup> на добу) у дітей із 2-ю стадією пубертату за Таннером [110]. Середні значення (ДЗ SD — СЗБ SD) не відрізнялися в групах (0,1). Множинний лінійний регресійний аналіз із використанням бази даних KIGS показав, що стать, вік на момент настання статевого дозрівання та зріст на момент початку статевого дозрівання були сильніше пов'язані з пубертатним ростом, ніж доза ГР [111].

Члени консенсусної комісії одностайно погодилися, що висока частота спостережуваних ефектів, що відповідають надлишку ГР, і неперевірений потенціал більшої кількості несприятливих ефектів у більшій вибірці асоціювалися з небажаним ризиком заподіяння шкоди пацієнтам, які отримували дозу 0,7 мг/кг маси тіла на тиждень. Це занепокоєння в поєднанні з невизначеним віддаленим ризиком більшої дози ГР і тягарем витрат на охорону здоров'я дози 0,7 мг/кг маси тіла на тиждень не дало змоги рекомендувати рутинне використання цієї дози під час пубертату.

3.5. Ми рекомендуємо не продовжувати лікування ГР у педіатричних дозах після досягнення швидкості росту < 2,0—2,5 см/рік. Рішення про припинення педіатричного дозування до досягнення такої швидкості росту слід приймати індивідуально. *(Сильна рекомендація, ●●○○).*

Дослідження, що описують вплив ГР на результат ДЗ, охоплювали лікування до досягнення ДЗ або до майже ДЗ, що визначається надзвичайно повільною швидкістю росту та/або досягненням певного дозрівання скелета [8—17, 85—88]. Темп росту, який використовували для визначення майже ДЗ і розгляду питання про припинення ГР, варіював від 0,5 до 3,0 см/рік, при цьому в більшості досліджень застосовано показник 2,0—2,5 см/рік. Визначення кісткового віку також відрізнялося в різних дослідженнях: 14—15 років для дівчат і 16—17 років для хлопців. Не виявлено досліджень, які б порівнювали ДЗ в осіб, у яких терапія вважалася завершеною за певної швидкості росту та певного кісткового віку. Хоча докази, що обґрунтовують цю рекомендацію, низької якості, робоча група погодилася, що зміни, типові для акромегалії,

можливі при застосуванні педіатричних доз ГР у підлітків зі зрощеними епіфізарними пластинками (закритими зонами росту), тому їх слід уникати. Через потенційну користь щодо певних метаболічних параметрів комісія рекомендує оцінку стійкого ДГР, як описано нижче.

Робоча група визнає, що ризик і матеріально-технічне забезпечення терапії ГР для досягнення конкретної мети росту можуть відрізнятись в окремих осіб, тому для деяких пацієнтів може бути доцільно припинити терапію ГР раніше. На це рішення можуть вплинути клінічні чинники, пов'язані з діагнозом ДГР. Багато дітей з ідіопатичним ІДГР мають нормальні результати тестів, коли вісь ГР повторно оцінюють після досягнення ДЗ [112]. Крім того, повторне дослідження осі ГР через 1 або більше років після встановлення діагнозу ідіопатичного ІДГР у дітей, які ще ростуть, може дати

нормальні результати в більшості пацієнтів [113]. У нерандомізованому дослідженні пацієнти, у яких при повторному тестуванні під час статевого дозрівання визначено нормальний рівень ГР та які припинили лікування ГР, досягли (ДЗ SD — СЗБ SD) подібно до дітей, у яких після повторного тестування підтвердили ДГР та які продовжували лікування ГР. Абсолютний зріст у сантиметрах істотно не відрізнявся в групах [114]. Одне дослідження, в якому повідомлялося про пацієнтів, які закінчили лікування раніше досягнення ДЗ, показало, що досягнутий зріст був подібним до такого у пацієнтів, які продовжували лікування до закриття зон росту [12], хоча група тих, хто припинив лікування раніше, не була визначена. Отже, не зрозуміло, чи потрібно всім дітям із діагнозом ІДГР продовжувати лікування ГР до закриття зон росту для досягнення цільового ДЗ.

*Продовження в наступному номері*

## ЛІТЕРАТУРА

- Wilson TA, Rose SR, Cohen P, Rogol AD, Backeljauw P, Brown R, Hardin DS, Kemp SF, Lawson M, Radovick S, Rosenthal SM, Silverman L, Speiser P. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: The Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr*. 2003;143:415-421.
- GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* doi: 10.1136/bmj.328.7454.1490.
- National Center for Health Statistics. Centers for Disease Control Growth Charts for Children Aged 2 and Older in the United States. 2010. <http://www.cdc.gov/growthcharts>.
- International Classification of Pediatric Endocrine Diagnoses Consortium. International Classification of Pediatric Endocrine Diagnoses. 2016. <http://www.icped.org>.
- Guyatt GH, Schunemann HJ, Djulbegovic B, Akl EA. Guideline panels should not GRADE good practice statements. *J Clin Epidemiol*. 2014;68:597-600.
- Topor LS, Feldman HA, Bauchner H, Cohen LE. Variation in methods of predicting adult height for children with idiopathic short stature. *Pediatrics*. 2010;126:938-944.
- Wit JM, Ranke MB, Albertsson-Wikland K, Carrascosa A, Rosenfeld RG, Van Buuren S, Kristrom B, Schoenau E, Audi L, Hokken-Koelega AC, Bang P, Jung H, Blum WF, Silverman LA, Cohen P, Cianfarani S, Deal C, Clayton PE, de Graaff L, Dahlgen J, Kleintjens J, Roelants M. Personalized approach to growth hormone treatment: clinical use of growth prediction models. *Horm Res Paediatr*. 2013;79:257-270.
- Root AW, Dana K, Lippe B. Treatment of growth hormone-deficient infants with recombinant human growth hormone to near-adult height: patterns of growth. *Horm Res Paediatr*. 2011;75:276-283.
- Reiter EO, Price DA, Wilton P, Albertsson-Wikland K, Ranke MB. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1,258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2047-2054.
- Cutfield W, Lindberg A, Albertsson Wikland K, Chatelain P, Ranke MB, Wilton P. Final height in idiopathic growth hormone deficiency: the KIGS experience. KIGS International Board. *Acta Paediatr Suppl*. 1999;88:72-75.
- Blethen SL, Baptista J, Kuntze J, Foley T, LaFranchi S, Johanson A. Adult height in growth hormone (GH)-deficient children treated with biosynthetic GH. The Genentech Growth Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:418-420.
- Carel JC, Ecosse E, Nicolino M, Tauber M, Leger J, Cabrol S, Bastie-Sigeac I, Chaussain JL, Coste J. Adult height after long term treatment with recombinant growth hormone for idiopathic isolated growth hormone deficiency: observational follow up study of the French population based registry. *BMJ*. 2002;325:70.
- Brownstein CM, Mertens AC, Mitby PA, Stovall M, Qin J, Heller G, Robison LL, Sklar CA. Factors that affect final height and change in height standard deviation scores in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4422-4427.
- Radetti G, Buzi F, Paganini C, Pilotta A, Felappi B. Treatment of GH-deficient children with two different GH doses: effect on final height and cost-benefit implications. *Eur J Endocrinol*. 2003;148:515-518.
- Rachmiel M, Rota V, Atenafu E, Daneman D, Hamilton J. Final height in children with idiopathic growth hormone deficiency treated with a fixed dose of recombinant growth hormone. *Horm Res*. 2007;68:236-243.
- Cacciari E, Cicognani A, Pirazzoli P, Zucchini S, Salardi S, Balsamo A, Cassio A, Pasini A, Carla G, Tassinari D, Gualandi S. Final height of patients treated for isolated GH deficiency: examination of 83 patients. *Eur J Endocrinol*. 1997;137:53-60.
- Thomas M, Massa G, Bourguignon JP, Craen M, De Schepper J, de Zegher F, Dooms L, Du Caju M, Francois I, Heinrichs C, Malvaux P, Rooman R, Thiry-Counson G, Vandeweghe M, Maes M. Final height in children with idiopathic growth hormone deficiency treated with recombinant human growth hormone: the Belgian experience. *Horm Res*. 2001;55:88-94.
- Wit JM, Kamp GA, Rikken B. Spontaneous growth and response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency and idiopathic short stature. *Pediatr Res*. 1996;39:295-302.
- Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, Carlsson L, Christiansen JS, Clemmons D, Hintz R, Ho K, Laron Z, Sizonenko P, Sonksen PH, Tanaka T, Thorne M. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. Growth Hormone Research Society Scientific Committee. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:382-395.
- Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1587-1609.
- Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Shalet SM, Vance ML. Clinical practice guideline - evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1621-1634.
- Capalbo D, Mattace Raso G, Esposito A, Di Mase R, Barbieri F, Meli R, Bruzzese D, Salerno M. Cluster of cardiometabolic risk factors in children with GH deficiency: a prospective, case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80:856-862.
- Lanes R, Paoli M, Carrillo E, Villaroel O, Palacios A. Peripheral inflammatory and fibrinolytic markers in adolescents with growth hormone deficiency: relation to postprandial dyslipidemia. *J Pediatr*. 2004;145:657-661.

24. Shulman DI, Root AW, Diamond FB, Bercu BB, Martinez R, Boucek RJ Jr. Effects of one year of recombinant human growth hormone (GH) therapy on cardiac mass and function in children with classical GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4095-4099.
25. Metwalley KA, Farhaly HS, Abd El-Hafeez HA. Evaluation of left ventricular mass and function, lipid profile, and insulin resistance in Egyptian children with growth hormone deficiency: a single-center prospective case-control study. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17:876-882.
26. Salerno M, Esposito V, Farina V, Radetti G, Umbaldo A, Capalbo D, Spinelli L, Muzzica S, Lombardi G, Colao A. Improvement of cardiac performance and cardiovascular risk factors in children with GH deficiency after two years of GH replacement therapy: an observational, open, prospective, case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1288-1295.
27. Salerno M, Esposito V, Spinelli L, Di Somma C, Farina V, Muzzica S, et al. Left ventricular mass and function in children with GH deficiency before and during 12 months GH replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60:630-636.
28. Capalbo D, Lo Vecchio A, Farina V, Spinelli L, Palladino A, Tiano C, Lettiero T, Lombardi G, Colao A, Salerno M. Subtle alterations of cardiac performance in children with growth hormone deficiency: results of a two-year prospective, case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3347-3355.
29. Boot AM, Engels MA, Boerma GJ, Krenning EP, De Muinck Keizer-Schrama SM. Changes in bone mineral density, body composition, and lipid metabolism during growth hormone (GH) treatment in children with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2423-2428.
30. Kuromaru R, Kohno H, Ueyama N, Hassan HM, Honda S, Hara T. Long-term prospective study of body composition and lipid profiles during and after growth hormone (GH) treatment in children with GH deficiency: gender-specific metabolic effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3890-3896.
31. van der Sluis IM, Boot AM, Hop WC, De Rijke YB, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Long-term effects of growth hormone therapy on bone mineral density, body composition, and serum lipid levels in growth hormone deficient children: a 6-year follow-up study. *Horm Res.* 2002;58:207-214.
32. Gonc EN, Kandemir N. Long-term effects of growth hormone (GH) on bone mineral status and bone turnover markers in patients with isolated GH deficiency and multiple pituitary hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66:672-677.
33. Lanes R, Soros A, Flores K, Gunczler P, Carrillo E, Bandel J. Endothelial function, carotid artery intima-media thickness, epicardial adipose tissue, and left ventricular mass and function in growth hormone-deficient adolescents: apparent effects of growth hormone treatment on these parameters. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3978-3982.
34. Ciresi A, Amato MC, Criscimanna A, Mattina A, Vetro C, Galluzzo A, D'Acquisto G, Giordano C. Metabolic parameters and adipokine profile during GH replacement therapy in children with GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2007;156:353-360.
35. Lanes R, Soros A, Gunczler P, Paoli M, Carrillo E, Villaroel O, Palacios A. Growth hormone deficiency, low levels of adiponectin, and unfavorable plasma lipid and lipoproteins. *J Pediatr.* 2006;149:324-329.
36. Foster C, Burton A, Scholl J, Scott ML, Gunter V, McCormick K. Lipid patterns in treated growth hormone deficient children vs. short stature controls. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27:909-914.
37. Martin M, Wilkins L. Pituitary dwarfism: diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1958;18:679-693.
38. Coutant R, Rouleau S, Despert F, Magontier N, Loisel D, Limal JM. Growth and adult height in GH-treated children with nonacquired GH deficiency and idiopathic short stature: the influence of pituitary magnetic resonance imaging findings. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4649-4654.
39. Deal C, Hasselmann C, Pfaffle RW, Zimmermann AG, Quigley CA, Child CJ, Shavrikova EP, Cutler GB Jr, Blum WF. Associations between pituitary imaging abnormalities and clinical and biochemical phenotypes in children with congenital growth hormone deficiency: data from an international observational study. *Horm Res Paediatr.* 2013;79:283-292.
40. Maghnie M, Lindberg A, Koltowska-Högström M, Ranke MB. Magnetic resonance imaging of CNS in 15043 children with GH deficiency in KIGS (Pfizer International Growth Database). *Eur J Endocrinol.* 2013;168:211-217.
41. MacGillivray M, Clopper R, Sandberg D, Buchlis J, Irizarry L. Final height outcomes of hypopituitary children after growth hormone (GH) treatment during the pituitary GH and recombinant GH eras. *Pediatr Res.* 1997;41:69.
42. Frisch H, Birnbacher R. Final height and pubertal development in children with growth hormone deficiency after long-term treatment. *Horm Res.* 1995;43:132-134.
43. Dean HJ, McTaggart TL, Fish DG, Friesen HG. The educational, vocational, and marital status of growth hormone-deficient adults treated with growth hormone during childhood. *Am J Dis Child.* 1985;139:1105-1110.
44. Binder G, Weidenkeller M, Blumenstock G, Langkamp M, Weber K, Franz AR. Rational approach to the diagnosis of severe growth hormone deficiency in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2219-2226.
45. Ogilvy-Stuart AL, Hands SJ, Adcock CJ, Holly JM, Matthews DR, Mohamed-Ali V, Yudkin JS, Wilkinson AR, Dunger DB. Insulin, insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding protein-1, growth hormone, and feeding in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3550-3557.
46. Comblath M, Parker ML, Reisner SH, Forbes AE, Daughaday WH. Secretion and metabolism of growth hormone in premature and full-term infants. *J Clin Endocrinol Metab.* 1965;25:209-218.
47. Mehta A, Hindmarsh PC, Stanhope RG, Turton JP, Cole TJ, Precece MA, Dattani MT. The role of growth hormone in determining birth size and early postnatal growth, using congenital growth hormone deficiency (GHD) as a model. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63:223-231.
48. Binder G, Martin DD, Kanther I, Schwarze CP, Ranke MB. The course of neonatal cholestasis in congenital combined pituitary hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20:695-702.
49. Kelly A, Tang R, Becker S, Stanley CA. Poor specificity of low growth hormone and cortisol levels during fasting hypoglycemia for the diagnoses of growth hormone deficiency and adrenal insufficiency. *Pediatrics.* 2008;122:e522-e528.
50. Hawkes CP, Grimberg A. Measuring growth hormone and insulin-like growth factor-I in infants: what is normal? *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013;11:126-146.
51. Cole TJ, Hindmarsh PC, Dunger DB. Growth hormone (GH) provocation tests and the response to GH treatment in GH deficiency. *Arch Dis Child.* 2004;89:1024-1027.
52. Wilson DM, Frane J. A brief review of the use and utility of growth hormone stimulation testing in the NCGS: do we need to do provocative GH testing? *Growth Horm IGF Res.* 2005;15(suppl A):S21-S25.
53. Rogol AD, Blethen SL, Sy JP, Veldhuis JD. Do growth hormone (GH) serial sampling, insulin-like growth factor-I (IGF-I) or auxological measurements have an advantage over GH stimulation testing in predicting the linear growth response to GH therapy? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58:229-237.
54. Zadik Z, Chalew SA, Kowarski A. Assessment of growth hormone secretion in normal stature children using 24-hour integrated concentration of GH and pharmacological stimulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:932-936.
55. Ghigo E, Bellone J, Aimaretti G, Bellone S, Loche S, Cappa M, Bartolotta E, Dammacco F, Camanni F. Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory status. Study in 472 normally growing children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3323-3327.
56. Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, Wilton P, Cutfield W, Albertsson-Wikland K, Price DA. Derivation and validation of a mathematical model for predicting the response to exogenous recombinant human growth hormone (GH) in prepubertal children with idiopathic GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1174-1183.
57. Bright GM, Julius JR, Lima J, Blethen SL. Growth hormone stimulation test results as predictors of recombinant human growth hormone treatment outcomes: preliminary analysis of the National Cooperative Growth Study database. *Pediatrics.* 1999;104: 1028-1031.
58. Fujieda K, Hanew K, Hirano T, Igarashi Y, Nishi Y, Tachibana K, Takano K, Tanaka T, Yokoya S. Growth response to growth hormone therapy in patients with different degrees of growth hormone deficiency. *Endocr J.* 1996;43:S19-S25.
59. Carel JC, Tresca JP, Letrait M, Chaussain JL, Lebouc Y, Job JC, Coste J. Growth hormone testing for the diagnosis of growth hormone deficiency in childhood: a population register-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2117-2121.
60. Stanley TL, Levitsky LL, Grinspoon SK, Misra M. Effect of body mass index on peak growth hormone response to provocative testing in children with short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:4875-4881.
61. Loche S, Guzzetti C, Pilia S, Ibba A, Civolani P, Porcu M, Minerba L, Casini MR. Effect of body mass index on the growth hormone response to clonidine stimulation testing in children with short stature. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;74:726-731.

62. Argente J, Caballo N, Barrios V, Pozo J, Munoz MT, Chowen JA, Hernandez M. Multiple endocrine abnormalities of the growth hormone and insulin-like growth factor axis in prepubertal children with exogenous obesity: effect of short- and long-term weight reduction. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2076-2083.
63. Dichtel LE, Yuen KC, Bredella MA, Gerweck AV, Russell BM, Riccio AD, Gurel MH, Sluss PM, Biller BM, Miller KK. Overweight/Obese adults with pituitary disorders require lower peak growth hormone cutoff values on glucagon stimulation testing to avoid overdiagnosis of growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:4712-4719.
64. Clemmons DR. Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays. *Clin Chem.* 2011;57:555-559.
65. Ross HA, Lentjes EWGM, Menheere PMM, Sweep CGJ. Harmonization of growth hormone measurement results: the empirical approach. *Clin Chim Acta.* 2014;432:72-76.
66. Hauffa BP, Lehmann N, Bettendorf M, Mehls O, Dorr HG, Partsch CJ, Schwarz HP, Stahnke N, Steinkamp H, Said E, Sander S, Ranke MB. Central reassessment of GH concentrations measured at local treatment centers in children with impaired growth: consequences for patient management. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:291-297.
67. Rakover Y, Lavi I, Masalah R, Issam T, Weiner E, Ben-Shlomo I. Comparison between four immunoassays for growth hormone (GH) measurement as guides to clinical decisions following GH provocative tests. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13:637-643.
68. Morsky P, Tiikkainen U, Ruokonen A, Markkanen H. Problematic determination of serum growth hormone: experience from external quality assurance surveys. 1998-2003. *Scand J Clin Lab Invest.* 2005;65:377-386.
69. Muller A, Scholz M, Blankenstein O, Binder G, Pfaffle R, Korner A, Kiess W, Heider A, Bidlingmaier M, Thiery J, Kratzsch J. Harmonization of growth hormone measurements with different immunoassays by data adjustment. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49:1135-1142.
70. Tanaka T, Tachibana K, Shimatsu A, Katsumata N, Tsushima T, Hizuka N, Fujieda K, Yokoya S, Irie M. A nationwide attempt to standardize growth hormone assays. *Horm Res.* 2005;64(suppl 2):6-11.
71. Butenandt O, Kunze D. Growth velocity in constitutional delay of growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;23:19-25.
72. Saggese G, Cesaretti G, Giannessi N, Bracaloni C, Cinquanta L, Cioni C. Stimulated growth hormone (GH) secretion in children with delays in pubertal development before and after the onset of puberty: relationship with peripheral plasma GH-releasing hormone and somatostatin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74:272-278.
73. Martinez AS, Domene HM, Ropelato MG, Jasper HG, Pennisi PA, Escobar ME, Heinrich JJ. Estrogen priming effect on growth hormone (GH) provocative test: a useful tool for the diagnosis of GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4168-4172.
74. Marin G, Domene HM, Barnes KM, Blackwell BJ, Cassorla FG, Cutler GB Jr. The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to standardized treadmill exercise and arginine-insulin in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:537-541.
75. Gonc EN, Kandemir N, Ozon A, Alikasifoglu A. Final heights of boys with normal growth hormone responses to provocative tests following priming. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21:963-971.
76. Wetterau LA. The pros and cons of sex steroid priming in growth hormone stimulation testing. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25:1049-1055.
77. Spiliotis BE, August GP, Hung W, Sonis W, Mendelson W, Bercu BB. Growth hormone neurosecretory dysfunction. A treatable cause of short stature. *JAMA.* 1984;251:2223-2230.
78. Kowarski A, Thompson RG, Migeon CJ, Blizzard RM. Determination of integrated plasma concentrations and true secretion rates of human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1971;32: 356-360.
79. Rochiccioli P, Dechaux E, Tauber MT, Pienkowski C, Tiberge M. Growth hormone treatment in patients with neurosecretory dysfunction. *Horm Res.* 1990;33(suppl 4):97-101.
80. Radetti G, Buzi F, Cassar W, Paganini C, Stacul E, Maghnie M. Growth hormone secretory pattern and response to treatment in children with short stature followed to adult height. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;59:27-33.
81. Hernandez M, Nieto JA, Sobradillo B, Pombo M, Ferrandez A, Rejas J. Multicenter clinical trial to evaluate the therapeutic use of recombinant growth hormone from mammalian cells in the treatment of growth hormone neurosecretory dysfunction. *Horm Res.* 1991;35:13-18.
82. Lanes R. Diagnostic limitations of spontaneous growth hormone measurements in normally growing prepubertal children. *Am J Dis Child.* 1989;143:1284-1286.
83. Rose SR, Ross JL, Uriarte M, Barnes KM, Cassorla FG, Cutler GB Jr. The advantage of measuring stimulated as compared with spontaneous growth hormone levels in the diagnosis of growth hormone deficiency. *N Engl J Med.* 1988;319:201-207.
84. Blizzard R, Johanson A. Disorders of growth; in Kappy M, Blizzard R, Migeon C (eds): *Wilkins - The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence.* Springfield, Charles C Thomas. 1994, pp 383-455.
85. Mauras N, Attie KM, Reiter EO, Saenger P, Baptista J, Genetech I, Cooperative Study G. High dose recombinant human growth hormone (GH) treatment of GH-deficient patients in puberty increases near-final height: a randomized, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3653-3660.
86. Rikken B, Massa GG, Wit JM, Delamarre-van de Waal, HA, Drayer NM, de Muinck Keizer-Schrama SM, Oostdijk W, Otten BJ, Reeser HM, Jansen M, Vulmsa T, Waelkens JJJ, Zelissen PMJ. Final height in a large cohort of dutch patients with growth hormone deficiency treated with growth hormone. *Horm Res.* 1995;43:135-137.
87. Chipman JJ, Hicks JR, Holcombe JH, Draper MW. Approaching final height in children treated for growth hormone deficiency. *Horm Res.* 1995;43:129-131.
88. De Luca F, Maghnie M, Arrigo T, Lombardo F, Messina MF, Bernasconi S. Final height outcome of growth hormone-deficient patients treated since less than five years of age. *Acta Paediatr.* 1996;85:1167-1171.
89. Juul A, Bernasconi S, Clayton PE, Kiess W, DeMuinck-Keizer Schrama S, Drugs and Therapeutics Committee of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE): European audit of current practice in diagnosis and treatment of childhood growth hormone deficiency. *Horm Res.* 2002;58:233-241.
90. Hughes IP, Harris M, Cotterill A, Ambler G, Cowell CT, Cutfield S, Werther G, Choong CS. Comparison of weight versus body surface area based growth hormone dosing for children: implications for response. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;80:384-394.
91. Cohen P, Germak J, Rogol AD, Weng W, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG. Variable degree of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF) sensitivity in children with idiopathic short stature compared with GH-deficient patients: evidence from an IGF-based dosing study of short children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2089-2098.
92. Cohen P, Weng W, Rogol AD, Rosenfeld RG, Kappelgaard AM, Germak J. Dose-sparing and safety-enhancing effects of an IGF-I-based dosing regimen in short children treated with growth hormone in a 2-year randomized controlled trial: therapeutic and pharmacoeconomic considerations. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81:71-76.
93. MacGillivray MH, Baptista J, Johanson A. Outcome of a four-year randomized study of daily versus three times weekly somatotropin treatment in prepubertal naive growth hormone-deficient children. Genentech Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1806-1809.
94. Rosenbloom AL, Knuth C, Shulman D. Growth hormone by daily injection in patients previously treated for growth hormone deficiency. *South Med J.* 1990;83:653-655.
95. Burns EC, Tanner JM, Preece MA, Cameron N. Final height and pubertal development in 55 children with idiopathic growth hormone deficiency, treated for between 2 and 15 years with human growth hormone. *Eur J Pediatr.* 1981;137:155-164.
96. Hibi I, Tanaka T. Final height of patients with idiopathic growth hormone deficiency after long-term growth hormone treatment. Committee for Treatment of Growth Hormone Deficient Children, Growth Science Foundation, Japan. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1989;120:409-415.
97. de Muinck Keizer-Schrama S, Van den Broeck J, Sas T, Hokken-Koelega A. Final height of growth hormone-treated GH-deficient children and girls with Turner's syndrome: the Dutch experience. The Dutch Advisory Group on Growth Hormone. *Horm Res.* 1999;51(suppl 3):127-131.
98. Sas TC, de Ridder MA, Wit JM, Rotteveel J, Oostdijk W, Reeser HM, Otten BJ, de Muinck Keizer-Schrama SM. Adult height in children with growth hormone deficiency: a randomized, controlled, growth hormone dose-response trial. *Horm Res Paediatr.* 2010;74:172-181.
99. Wikland KA, Kristrom B, Rosberg S, Svensson B, Nierop AF. Validated multivariate models predicting the growth response to GH treatment in individual short children with a broad range in GH secretion capacities. *Pediatr Res.* 2000;48:475-484.

100. Ranke MB, Lindberg A, Mullis PE, Geffner ME, Tanaka T, Cutfield WS, Tauber M, Dunger D. Towards optimal treatment with growth hormone in short children and adolescents: evidence and theses. *Horm Res Paediatr.* 2013;79:51-67.
101. Kristrom B, Aronson AS, Dahlgren J, Gustafsson J, Halldin M, Ivarsson SA, Nilsson NO, Svensson J, Tuvemo T, Albertsson-Wikland K. Growth hormone (GH) dosing during catch-up growth guided by individual responsiveness decreases growth response variability in prepubertal children with GH deficiency or idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:483-490.
102. Cohen P, Bright GM, Rogol AD, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG. Effects of dose and gender on the growth and growth factor response to GH in GH-deficient children: implications for efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:90-98.
103. Burgers AMG, Biermasz NR, Schoones JW, Pereira AM, Renehan AG, Zwahlen M, Egger M, Dekkers OM. Meta-analysis and dose-response metaregression: circulating insulin-like growth factor I (IGF-I) and mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2912-2920.
104. Chanson P, Arnoux A, Mavromati M, Brailly-Tabard S, Massart C, Young J, Piketty ML, Souberbielle JC; VARIETE Investigators: Reference values for insulin-like growth factor I (IGF-I) serum concentrations: comparison of six immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:3450-3458.
105. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet.* 2004;363:1346-1353.
106. Schairer C, McCarty CA, Isaacs C, Sue LY, Pollak MN, Berg CD, Ziegler RG. Circulating insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein (IGFBP)-3 levels and postmenopausal breast cancer risk in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial (PLCO) cohort. *Horm Cancer.* 2010;1:100-111.
107. Douglas JB, Silverman DT, Pollak MN, Tao Y, Soliman AS, Stolzenberg-Solomon RZ. Serum IGF-I, IGF-II, IGFBP-3, and IGF-I/IGFBP-3 molar ratio and risk of pancreatic cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19:2298-2306.
108. Stanhope R, Uruena M, Hindmarsh P, Leiper AD, Brook CG. Management of growth hormone deficiency through puberty. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1991;372:47-52; discussion 53.
109. Albertsson Wikland K, Alm F, Aronsson S, Gustafsson J, Hagenas L, Hager A, et al. Effect of growth hormone (GH) during puberty in GH-deficient children: preliminary results from an ongoing randomized trial with different dose regimens. *Acta Paediatr Suppl.* 1999;88:80-84.
110. Coelho R, Brook CG, Preece MA, Stanhope RG, Dattani MT, Hindmarsh PC. A randomised study of two doses of biosynthetic human growth hormone on final height of pubertal children with growth hormone deficiency. *Horm Res.* 2008;70:85-88.
111. Ranke MB, Lindberg A. Observed and predicted total pubertal growth during treatment with growth hormone in adolescents with idiopathic growth hormone deficiency, Turner syndrome, short stature, born small for gestational age and idiopathic short stature: KIGS analysis and review. *Horm Res Paediatr.* 2011;75:423-432.
112. Tauber M, Moulin P, Pienkowski C, Jouret B, Rochiccioli P. Growth hormone (GH) retesting and auxological data in 131 GH-deficient patients after completion of treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:352-356.
113. Loche S, Bizzarri C, Maghnie M, Faedda A, Tziella C, Autelli M, Casini MR, Cappa M. Results of early reevaluation of growth hormone secretion in short children with apparent growth hormone deficiency. *J Pediatr.* 2002;140:445-449.
114. Zucchini S, Pirazzoli P, Baronio F, Gennari M, Bal MO, Balsamo A, Gualandi S, Cicognani A. Effect on adult height of pubertal growth hormone retesting and withdrawal of therapy in patients with previously diagnosed growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4271-4276.