

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 2

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

^aDepartment of Pediatrics, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania;

^bDivision of Endocrinology and Diabetes, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA;

^cDepartment of Pediatrics, University of Washington School of Medicine;

^dDivision of Endocrinology, Seattle Children's Hospital, Seattle, WA, USA;

^eDivision of Endocrinology, Department of Pediatrics, The McGill University Health Centre, Montreal, QC, Canada;

^fDepartment of Pediatrics, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health;

^gDivision of Endocrinology and Diabetes, American Family Children's Hospital – Madison, Madison, WI;

^hDivision of Endocrinology, Boston Children's Hospital, and Harvard Medical School, Boston, MA;

ⁱThe Warren Alpert Medical School of Brown University;

^jDivision 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;

^oEvidence-Based Practice Center, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA.

Скорочення

ALS кислотолабільна субодиниця.

Cutoff граничний рівень.

PES педіатричне ендокринне товариство
(Pediatric Endocrine Society, США).

SD стандартне відхилення.

SGA діти, які народились малими для геста-
ційного віку.

ΔзрSD рівень приросту стандартного відхилен-
ня (SD) зросту.

Ген GHR ген рецептора гормона росту.

ГР гормон росту.

ГР-R рецептор гормона росту.

ГР-ЗБ білок, що зв'язує гормон росту.

ДГР дефіцит гормона росту.

ДЗ дорослий зріст.

ЗГЕС зсув голівки епіфіза стегнової кістки
(slipped capital femoral epiphysis).

ЗрSD стандартне відхилення зросту.

ІН ідіопатична низькорослість.

ІТТ інсуліно-толерантний тест (для діагнос-
тики дефіциту гормона росту).

* 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).

ІФР-1 інсуліноподібний фактор росту-1.
ІФРЗБ-3 ІФР-зв'язувальний білок-3.
МДГГ множинний дефіцит гормонів гіпофіза.
ПДІФР первинний дефіцит інсуліноподібного фактора росту.

РКД рандомізовані контрольовані дослідження.
СНГР синдром нечутливості до гормону росту.
СПС стандартизовані показники смертності.

4. Питання безпеки лікування гормоном росту пацієнтів із дефіцитом гормону росту

Безпека під час лікування та побічні ефекти терапії ГР [115] були детально відстежені та розглянуті для дітей із ДГР (ізолювано або як частина МДГГ) та ІН [1, 116]. Доступна інформація, отримана переважно з постмаркетингових наглядових досліджень, проведених виробниками ГР (наприклад, KIGS і NCGS) [115, 117], свідчить про низьку частоту (тобто < 3 % дітей, які отримували лікування) побічних ефектів і сприятливий профіль безпеки під час лікування ГР. Обсяг і тривалість цих постмаркетингових досліджень дає впевненість, що побічні явища під час лікування, які є частими або мають катастрофічні наслідки, не будуть упущені. Однак повний спектр потенційних побічних ефектів ГР не встановлено чи з'ясовується в постмаркетингових спостереженнях через: 1) недоліки когортного нагляду за пацієнтами, такі як залежність від звітів лікарів щодо виникнення побічних ефектів та їхнє невизначене значення для лікування ГР; 2) зміни з часом дозування ГР та/або особливості пацієнта, що можуть підвищити ризик побічних ефектів; 3) неможливість зафіксувати побічні явища, які виявляються лише після лікування; 4) відсутність дійсної контрольної популяції для порівнянь. Таким чином, усі потенційні ризики слід оцінити з огляду на основний діагноз та індивідуально перед початком лікування ГР.

4.1. Ми рекомендуємо, щоб пацієнти, які є кандидатами на лікування ГР, отримали інформацію про потенційні несприятливі наслідки лікування (внутрішньочерепна гіпертензія, зміщення голівки епіфіза стегнової кістки (slipped capital femoral epiphysis, ЗГЕС) і прогресування сколіозу). (Заява про належну практику без оцінки).

4.2. Ми рекомендуємо проводити контроль 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 візиту до клініки. За наявності показань слід провести подальше тестування. (Сильна рекомендація, ●●●●).

(А) *Внутрішньочерепна гіпертензія.* Внутрішньочерепна гіпертензія може виникнути при терапії ГР [118]. Це трапляється із загальною частотою 28 випадків на 100 тис. років лікування, з вищою частотою серед пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю, синдромом Тернера та органічним ДГР і меншою частотою серед пацієнтів з ІН.

Зазвичай це відбувається на початку лікування або при збільшенні дози та зникає після припинення прийому ГР. Якщо виникають симптоми внутрішньочерепної гіпертензії, такі як сильний головний біль, двоїння/розмитість зору та блювання, рекомендовано направити пацієнта до офтальмолога на звичайне фундоскопічне обстеження. Лікування часто можна відновити меншими дозами без повернення симптомів.

(В) *ЗГЕС.* Повідомляється, що частота ЗГЕС становить 73 на 100 тис. років лікування та виникає рідше у пацієнтів із ІДГР (18,3) та ІН (14,5) порівняно з пацієнтами з ДГР через внутрішньочерепні новоутворення (86,1), краніофарингіому [120] або після трансплантації стовбурових клітин. [119, 120]. Середня тривалість виникнення ЗГЕС від початку терапії ГР становить від 0,4 до 2,5 року. Рекомендований рутинний моніторинг наявності симптомів, таких як біль у стегнах і/або колінах і зміна ходи. Якщо симптоми позитивні, то необхідний ретельний медичний огляд, розглянути проведення візуалізації та консультації ортопеда. ЗГЕС потребує хірургічного фіксування голівки епіфіза стегнової кістки для виправлення його неправильного положення.

(С) *Прогресування сколіозу.* Прогресування сколіозу під час терапії ГР відбувається внаслідок швидкого росту, а не як побічний ефект ГР. Сколіоз спостерігається у близько 0,2 % дітей з ІН або ІДГР, які отримували лікування ГР [102], рідше, ніж у діагностичних групах із вищою базовою частотою (наприклад, синдром Тернера та синдром Прадера—Віллі) [121]. Пацієнтам, які отримують лікування ГР, рекомендовано звичайне обстеження щодо наявності або прогресування сколіозу.

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 в тих, у кого ще не встановлено діагнозу, і розгляньте можливість підвищення доз гідрокортизону та/або левотироксину в тих, хто вже приймає замісну гормональну терапію цими препаратами.

Фізіологічний вплив ГР на метаболізм глюкокортикоїдів (тобто зменшення 11 β -HSD1-опосередкованого перетворення в печінці неактивного кортизону на активний кортизол і підсилення

опосередкованого СУР3А4 катаболізму кортизолу) викликає теоретичні занепокоєння щодо того, що лікування ГР може спричинити маніфестацію прихованої недостатності надниркових залоз. Хоча під час тривалого спостереження за пацієнтами, які отримували ГР, недостатність надниркових залоз була визначена як переважна причина смерті, якій можна було запобігти [122], за новішими даними, частота недостатності надниркових залоз у тих, хто отримує ГР (більшість із яких не мали МДГГ) аналогічна очікуваній для загальної популяції [115], що свідчить про асоціацію між наднирковою недостатністю та лікуванням ГР, а не про причинно-наслідковий зв'язок.

Подібним чином ГР може знизити концентрацію вільного Т4 у сироватці крові, який часто використовують для діагностики центрального гіпотиреозу, завдяки підвищенню периферичного дейодування Т4 до Т3 [123].

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).

Захворюваність на цукровий діабет (ЦД) 1 типу не підвищується під час терапії ГР. Проте метаболізм вуглеводів змінюється під час такої терапії у дітей з ІДГР (тобто відновлюється нормальна чутливість до інсуліну) або ІН (тобто знижується чутливість до інсуліну та компенсаторно збільшується секреція інсуліну з підтримкою еуглікемії) [124–127]. Таким чином, діти з ЦД 1 типу потребуватимуть вищих доз інсуліну, якщо одночасно отримують лікування ГР. У дітей із порушенням секреції або чутливості до інсуліну ГР може спричинити порушення толерантності до глюкози та виявлятися гіперглікемією в переддіабетичній фазі ЦД 1 типу. Повідомляється про вплив на захворюваність на ЦД 2 типу як збільшення [128], так і відсутність змін захворюваності [115] порівняно з популяційними очікуваннями. За загальними даними: 1) зниження чутливості до інсуліну відбувається одночасно з терапією ГР, ця чутливість повертається до норми після припинення лікування; 2) відсутній явний несприятливий вплив на метаболізм глюкози під час і після терапії ГР; 3) моніторинг потенційного розвитку діабету з аналізом крові на рівень глюкози та/або HbA1c слід проводити у тих, хто отримує ГР і має високий ризик розвитку ЦД [129].

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 щодо тривалого спостереження в онколога. (Заява про належну практику без оцінки).

4.5.1.1. Для дітей із набутих 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 рекомендуємо поінформувати родини про останні дані щодо ризиків, 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 цього періоду може бути змінена залежно від індивідуальних обставин пацієнта. (Заява про належну практику без оцінки)

Технічне зауваження: хоча багато внутрішньочерепних пухлин не є «злоякісними» (краніофарингіома), вони можуть рецидивувати. Немає даних, щоб вважати їх незлоякісними пухлинами, у період спостереження перед початком лікування ГР.

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

4.5.2. Дітям, які не належать до групи ризику, ми рекомендуємо, крім консультації, повідомити про те, що триває вивчення віддалених (після лікування) ризиків неоплазії. (Заява про належну практику без оцінки).

Патофізіологічні та епідеміологічні спостереження викликають занепокоєння, що ГР може підвищити ризик злоякісних новоутворень під час терапії або після. ІФР-1 і ГР мають мітогенну, антиапоптозну активність, їхні рецептори містяться в пухлинах. Стани порушення [130] та надлишку [131] секреції/дії ГР асоціюються зі зниженим та підвищеним ризиком малігнізації відповідно. Зменшення ІФР-1 через обмеження калорій індукує апоптоз і запобігає або сповільнює ріст пухлини [132]. Деякі, але не всі, епідеміологічні дослідження пов'язували підвищення рівня ГР та ІФР-1 із раком товстої кишки, молочної залози, щитоподібної залози та простати [133]. Ретроспективний аналіз дорослих, які отримували людський ГР гіпофізарного походження в дитинстві, припустив підвищення рівня смертності від раку товстої кишки та хвороби Ходжкіна, але на основі лише двох випадків кожного типу злоякісності [134]. Загалом дані свідчать про сприятливу/полегшувальну, а не причинну роль ГР в онкогенезі [135].

Сучасні дані дають підставу для загальних висновків, пов'язаних із лікуванням ГР дітей з ДГР або тих, які народились малими для гестаційного віку (SGA), або з ІН: 1) частота нових випадків лейкемії під час лікування [115] або злоякісних новоутворень загалом після лікування [136–139] у дітей без супутніх чинників ризику не збільшується порів-

няно з такою в загальній популяції відповідного віку; 2) будь-який підвищений ризик нової лейкемії видається таким, що обмежується дітьми з основними захворюваннями, які спричинюють сприйнятливості до розвитку злоякісних новоутворень [140]; 3) частота рецидиву пухлини не збільшується в осіб, які пройшли успішне лікування первинного ураження [141, 142]; 4) лікування ГР дітей зі злоякісними новоутвореннями в анамнезі (особливо при променевої терапії) може дещо прискорити появу другого новоутворення [142, 143], але не підвищує загального ризику появи другого новоутворення [144] порівняно з пацієнтами, які не отримували ГР [143]. Хоча аналіз наявних даних ускладнений підвищеним ризиком злоякісних новоутворень у будь-якої дитини з анамнезом злоякісних новоутворень, а дослідження в деяких установах свідчать про відсутність впливу ГР на появу другого новоутворення [145–147], нині в маркуванні для всіх препаратів ГР у США зазначено про підвищений ризик розвитку другого новоутворення в пацієнтів, які отримували лікування ГР і перенесли рак у дитинстві. Відсутні дані щодо впливу ГР на ризик неоплазії в пацієнтів із захворюваннями, які пов'язані з підвищеним ризиком злоякісних новоутворень [148–153]. Ризик неоплазії в педіатричних пацієнтів, які отримували ГР, був детально розглянутий Комітетом із лікарських засобів і терапії PES, головна рекомендація — постійне тривале спостереження за реципієнтами ГР [154].

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

Тривале спостереження (у середньому — 17 років) за 6928 дітьми з ІДГР, ІН або історією народження SGA, які почали лікування ГР у 1985–1996 рр. у Франції, виявило збільшення на 30 % смертності від усіх причин порівняно із загальною популяцією [136]. Смертність, пов'язана з усіма типами раку, не зросла, але стандартизовані показники смертності (СПС) були підвищені для випадків пухлин кісток (5,00; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,01–14), системи кровообігу (3,07; 95 % ДІ 1,4–5,8) і крововиливу в мозок (6,66; 95 % ДІ 1,8–17,0). Дозування ГР > 50 мг/кг маси тіла на добу дає СПС 2,94. Недавнє дослідження на основі тієї самої бази даних виявило значно вищий ризик інсульту (особливо геморагічного) серед пацієнтів, які отримували ГР у дитинстві [155]. Навпаки, подальше спостереження за 2543 пацієнтами з ІДГР, ІН та SGA з інших європейських країн, для яких були доступні дані щодо життєдіяльності*, у 98 % випадків не виявило впливу експозиції та/або дозування ГР на смертність або частоту серцево-судинних

подій [137]. В окремому дослідженні була розроблена вдосконалена модель, яка враховувала масу та довжину тіла при народженні, стан здоров'я новонародженого для оцінки СПС з використанням Шведського медичного реєстру новонароджених. Застосування розширеної моделі для шведів з ІДГР, ІН або SGA, які отримували ГР (n = 3847), виявило, що СПС при лікуванні ГР становив 0,955 (95 % ДІ 0,591–1,456) [139]. Достовірність звітів із даних Франції може бути сумнівною внаслідок відсутності нелікованої контрольної популяції, доцільності обраної референтної популяції, великої кількості «ідіопатичних смертей» та відсутності даних про деталі лікування ГР і супутні стани.

Отже, наявні дані підтверджують такі висновки щодо безпечності терапії ГР для дітей із ІДГР, органічним ДГР та ІН: 1) певні побічні ефекти, пов'язані зі швидким ростом (прогресування сколіозу та ЗГЕС), та інші побічні ефекти невідомого механізму (внутрішньочерепна гіпертензія) трапляються рідко і потребують попереднього коригування та ретельного моніторингу; 2) чутливість до інсуліну знижується, але явна гіперглікемія трапляється рідко (підвищений ризик ЦД 2 типу не є очевидним загалом, але його слід враховувати в пацієнтів, які вже мають вищий ризик); 3) рівні ендogenous кортизолу можуть знижуватися через вплив ГР на метаболізм глюкокортикоїдів, тому терапія ГР при тяжкому ДГР може виявити раніше невідому центральну надниркову недостатність; 4) ГР не підвищує ризику нових злоякісних новоутворень у дітей без чинників ризику, наявні дані свідчать про те, що лікування ГР має незначний або відсутній вплив на збільшення або прискорення появи другого новоутворення в пацієнтів, які раніше лікувалися від раку, особливо коли таке лікування передбачає опромінення черепа.

Щодо потенційних несприятливих ефектів ГР загалом слід бути обережними при екстраполяції результатів попередніх досліджень на безпечність у майбутньому лікування ГР [156]. Збільшення доз ГР, як і спонтанний надлишок ГР, може збільшити ймовірність віддалених метаболічних або злоякісних ризиків, які не виявляються в поточних аналізах. Більшість пацієнто-років, доступних для аналізу, включають введення ГР у дозах, які використовують для його заміщення при ДГР (< 0,3 мг/кг маси тіла на тиждень), тоді як когорта пацієнтів без ДГР, що збільшується, містить тих, хто отримує фармакологічні дози ГР (наприклад, 0,375 мг/тиждень для ІН [140] і 0,7 мг/кг маси тіла на тиждень для «пубертатного дозування» [85]). Зміни характеристик пацієнтів через етнічну демографію та зростання частоти дитячого ожиріння можуть підвищити ризик ЦД 2 типу, спричиненого ГР. Крім того, побічні ефекти препарату можуть виникнути віддалено після припинення прийому, але лише побічні ефекти, що виникають під час терапії ГР, досліджують у постмаркетингових наглядних

* Цей показник реєструє усі дані здоров'я людини від народження. <https://www.nyc.gov/site/doh/data/data-sets/vital-statistics-data.page>.

дослідженнях. Виявлення несприятливих ефектів залежить від ініційованих лікарем звітів до моніторингових агенцій. Оскільки дослідження популяцій, які не отримували ГР, свідчать про те, що високі нормальні рівні вільного ІФР-1 (часто спостерігають в дітей, які отримували ГР) можуть підвищити частоту раку молочної та передміхурової залози, потенційний зв'язок між впливом ГР та ризиком неоплазії потребує пильності. Не визначено рівня ризику, прийняттого для новішої та потенційно найбільшої групи, яка отримуватиме ГР у майбутньому, — практично здорових, але низькорослих дітей [157].

5. Перехідний період надання медичної допомоги після лікування гормоном росту в дитинстві

Дорослі з ДГР, що виник у дитинстві, можуть мати зміни складу тіла, мінеральної щільності кісткової тканини та ліпідного обміну, які поліпшуються на тлі лікування ГР [20]. Проте деякі діти з діагнозом ДГР мають нормальну соматотропну вісь після повторного тестування в пізньому підлітковому віці [112, 158–160]. Тому повторна оцінка соматотропної осі в дітей із діагнозом ДГР необхідна під час так званого перехідного періоду — часу від пізнього статевого дозрівання до формування дорослого м'язового і кісткового складу тіла, який охоплює досягнення ДЗ. Оскільки досягнення дорослого або майже дорослого зросту є змінною, яку легко виміряти, повторну оцінку соматотропної осі найзручніше проводити, коли ріст сповільнюється до точки, коли педіатричне дозування ГР буде припинено, як описано вище.

5.1. Ми рекомендуємо пацієнтам із множинним (≥ 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, ●●●○*).

В осіб із МДГГ, що визначається як дефіцит трьох або більше гормонів гіпофіза, розвиваються метаболічні зміни, що асоціюються з ДГР у дорослих [161, 162], і відповідають критеріям ДГР у дорослих за результатами провокативного тестування на ГР у перехідний період [160, 163–165]. Особи з МДГГ також мають стійкий ДГР, якщо провокативне тестування повторене пізніше в дорослому віці [166–168]. ДГР є постійним у цих осіб незалежно від того, чи спричинений МДГГ відомими основними причинами (органічні), чи є ідіопатичним. В осіб із дефіцитом двох гормонів гіпофіза без органічної причини можуть перевірити або ні наявність стійкого ДГР при провокативному тестуванні, тому провокативне тестування проводити рекомендується (див. нижче). Підлітки з ІДГР і структурними дефектами гіпофіза, такими як

відсутність гіпофізарної ніжки, під час тестування відповідають критеріям ДГР у дорослих [164, 169, 170]. Особи з малими розмірами гіпофіза на момент установлення діагнозу мають високу частоту нормальних показників при ретестуванні після завершення росту [164, 171]. Таким чином, маленький гіпофіз не вважається структурним дефектом. Ризик стійкого ДГР в осіб з ектопією задньої частки гіпофіза змінюється залежно від структури гіпофіза, як зазначено в п. 5.2.

Підлітки з МДГГ або структурним дефектом (за винятком ектопічної задньої частки гіпофіза, див. нижче) мають майже в 100 % випадків недостатність ГР при провокативному тестуванні на ГР [160, 163–165, 172]. Таким чином, вимірювання ІФР-1 поза терапією ГР у цих осіб не є необхідним. Незважаючи на те, що рівень ІФР-1 можна оцінити після припинення лікування ГР для підтвердження діагнозу стійкого ДГР пацієнту, родині пацієнта або іншим зацікавленим особам, значна кількість осіб із МДГГ може мати концентрацію ІФР-1 у нормальному діапазоні [167]. Таким чином, слід ретельно інтерпретувати результати дослідження ІФР-1.

5.2. Ми рекомендуємо повторну оцінку соматотропної осі щодо наявності стійкого ДГР в осіб з ДГР і дефіцитом лише одного додаткового гормону гіпофіза, ідіопатичним ізольованим ДГР (ІДГР), ІДГР з/без малого гіпофіза/ектопією 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.

Особи з ДГР і дефіцитом лише одного додаткового гормону гіпофіза можуть мати або ні постійний ДГР після повторного тестування [164, 167, 173, 174]. Особи з ектопічною задньою часткою гіпофіза, асоційованою з агенезією ніжки гіпофіза, мають стійкий ДГР [164], тоді як особи з нормальною ніжкою гіпофіза — зазвичай нормальний рівень ГР після провокативного тестування в перехідний період [171]. Однак у невеликому дослідженні, в якому в осіб з ектопічною задньою часткою гіпофіза та нормальним результатом провокативного тесту на ГР під час початкового ретестування проводили через 2 роки повторне провокативне ретестування на ГР, яке показало пік ГР < 5 мкг/л і погіршення ліпідної функції порівняно з контролем [175]. Це свідчить про необхідність проведення додаткових досліджень для визначення частоти та найкращих практик для повторної оцінки пацієнтів. За відсутності даних слід спостерігати за особами з ектопією задньої частки гіпофіза, в яких рівень ГР був достатнім, і розглянути можливість тестування соматотропної осі більше одного разу в перехідний період.

Розвиток ДГР після променевої терапії залежить від дози та часу [176, 177]. Велика частка підлітків із радіаційно-індукованим ДГР, діагностованим і

пролікованим у дитинстві, не відповідає критеріям ДГР у дорослих при повторному обстеженні [178]. Ті, хто повторно тестувався щодо стійкого ДГР, отримали найвищу дозу опромінення або мали найдовшу тривалість з моменту опромінення. З огляду на еволюцію радіаційно-індукованого ДГР, осіб, у яких при початковому ретестуванні визначено достатній рівень ГР, слід контролювати подібно до осіб з ектопією задньої частки гіпофіза.

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

Особі з ідіопатичним ІДГР і сироватковим ІФР-1 вищим за 0 SD для віку з високою ймовірністю матимуть нормальний провокативний тест на ГР. Таким чином, у цих осіб провокативне тестування є непотрібним. Решта осіб мають пройти провокативне тестування на ГР.

Особі з діагнозом ідіопатичного ІДГР мають високу ймовірність достатнього рівня ГР при повторному провокативному тестуванні [112, 159, 160, 166]. У багатьох випадках особи з ідіопатичним ІДГР і концентрацією ІФР-1 > 0 SD не відповідають критеріям ДГР у дорослих при повторному тестуванні [159, 160, 172, 179, 180]. Багато підлітків із рівнем ІФР-1 > 0 SD матимуть нормальні результати при провокативному тестуванні, але в дослідженнях використовують різне, оскільки нині воно не уточнене, абсолютне граничне значення (cutoff) ІФР-1, нижче за який дітей слід повторно перевірити на наявність стійкого ДГР [159, 160, 169, 172, 179, 180]. Особи з ідіопатичним ІДГР, в яких при провокативному ретестуванні визначено достатній рівень ГР, мають нормальне метаболічне функціонування протягом подальшого спостереження [181, 182].

Особі з МДГГ, у яких згодом під час провокативного тестування виявили стійкий ДГР, можуть мати рівні ІФР-1 у межах норми [159, 160, 169, 172, 179, 180]. Таким чином, нормальний рівень ІФР-1 не виключає необхідності провокативного тестування на ГР. Метаболічний статус у подальшому житті осіб із суперечливими результатами провокативних тестів на ІФР-1 та ГР не з'ясовано. У цих випадках клінічний сценарій часто використовують для розгляду як діагноз стійкого ДГР. У цих осіб може знадобитися спостереження та повторне тестування.

ІФРЗБ-3 часто використовують для діагностики ДГР у дітей. Одне дослідження за участю 55 дітей у США показало, що рівень ІФРЗБ-3 < -2 SD забезпечує специфічність 100 % і чутливість 35 % діагностики стійкого ДГР у перехідний період [160]. Однак жодне інше дослідження не вивчало діагностичної ефективності тестування ІФРЗБ-3 у перехідний період, і тестування ІФРЗБ-3 не використовують рутинно для діагностики ДГР у дорослих. З цих причин рекомендації щодо тестування ІФРЗБ-3 у перехідний період не надаються.

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*, ●●●○).

Інсуліно-толерантний тест (ІТТ) підтверджений для діагностики ДГР у дорослих [20, 168] і стійкого ДГР у перехідний період [165, 172, 179]. При ІТТ граничний рівень ГР 5,6 мкг/л за допомогою імунометричного аналізу мав найвищу діагностичну точність для прогнозування стійкого ДГР [179] з чутливістю 77 %, специфічністю 93 % і правильною класифікацією 87 % пацієнтів. Це подібно до cutoff 5,1 мкг/л, який є найточнішим для дорослих (96 % чутливість і 92 % специфічність) [168]. Діагностичний поріг з оптимальною чутливістю та специфічністю при проведенні ГР-рилізинг-гормонаргінінового тесту (ГР-RH-A) у перехідний період відрізнявся в дослідженнях [165, 180] і був вищим, ніж у дорослих [168]. Результати тесту ГР-RH-A можуть бути хибно нормальними в осіб із дисфункцією гіпоталамуса.

Незважаючи на те, що ІТТ підтверджено для діагностики стійкого ДГР у перехідний період, він протипоказаний деяким особам і недоцільний у багатьох ендокринних практиках через ризик симптоматичної гіпоглікемії. Крім того, ГР-RH нині недоступний у США, тому бажані альтернативні методи тестування. Тестування з аргінін-L-допою не було систематично перевірено в перехідній популяції, і в дорослих погано прогнозує ДГР [168]. Тестування зі стимуляцією глюкагоном є багатообіцяючою альтернативою провокативному тестуванню в дорослих [183, 184], але не було спеціально перевірено в перехідний період.

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

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

Молоді особи з ДГР у дитинстві мають нижчу мінеральну щільність кісткової тканини і м'язову масу та можуть мати несприятливіший профіль холестерину з нижчим рівнем ліпопротеїнів високої густини і більшою концентрацією ліпопротеїнів низької густини, ніж особи з ДГ, що виник у дорослому віці [161, 162, 174, 185–187]. Три РКД у молодих дорослих зі стійким ДГР показали, що дворічне лікування ГР підвищило мінеральну щільність кісткової тканини, нормалізувало рівень ІФР-1 та поліпшило ліпідний профіль порівняно з початковим рівнем [188–191]. Учасники, які не отримували лікування ГР, мали низьку мінеральну щільність кісткової тканини, стійку аномальну концентрацію

ІФР-1 у сироватці крові та несприятливіший ліпідний профіль, ніж на початку. Більшість пацієнтів у цих дослідженнях мали МДГГ, тривалість відсутності ГР становила 1–6 років, а середній вік на момент повторного початку лікування ГР — 18–23 роки з діапазоном 15–35 років. Четверте РКД не продемонструвало після 2 років лікування ГР різниці за мінеральною щільністю кісткової тканини або рівнем ліпідів порівняно з показниками до лікування, із пацієнтами з ДГР, які не отримували лікування, та нормальною контрольною групою [181]. Велика частка учасників цього дослідження мала ІДГР, а середній вік при переході становив 16 років. Крім того, згідно з дизайном дослідження тривалість відміни педіатричних доз ГР становила 1 міс. Варіативність ефекту ДГР та лікування ГР у цих дослідженнях свідчить про те, що ефективність ГР у популяції зі стійким ДГР залежить від віку, тривалості, відсутності ГР та етіології. Ці чинники слід враховувати при обговоренні з підлітками переваг заміщення ГР у перехідний період.

Оптимальна доза ГР протягом перехідного періоду невідома. У РКД використовували дози ГР від 12,5 до 25 мкг/кг маси тіла на добу або до 200 мкг/добу (фіксоване дозування). Фізіологічне зниження секреції ГР та рівня ІФР-1 із віком у дорослих добре висвітлено [192, 193]. Таким чином, молодим особам можуть знадобитися вищі дози ГР, ніж літнім для того самого метаболічного ефекту. Оптимальна доза для досягнення бажаних метаболічних ефектів у молодих дорослих не встановлена. Настанови Ендокринного товариства щодо оцінки та лікування дефіциту гормона росту в дорослих припускають, що пацієнти віком до 30 років можуть отримати користь від початкових доз 400–500 мкг/добу (на відміну від початкових доз 200–300 мкг/добу для пацієнтів віком 30–60 років), а тим, хто переходить від педіатричної до дорослої дози, можуть знадобитися навіть вищі дози. Жінкам, які отримують пероральні естрогени (але не трансдермальні), можуть знадобитися вищі дози, ніж іншим пацієнтам. Згодом дози слід титрувати, щоб нормалізувати концентрацію ІФР-1 у сироватці відповідно до віку та статі [20]. Це раціональний підхід з огляду на варіативність схем дозування, які використовують у РКД.

6. Лікування гормоном росту пацієнтів з ідіопатичною низькорослістю

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 після оцінки фізичного й психологічного навантаження та обговорення ризиків і переваг. Ми рекомендуємо відмовитися від рутинного використання ГР у всіх дітей із ростом $\leq -2,25$ SD. (Умовна рекомендація, ●●●○).

Технічне зауваження: хоча дослідження показали, що лікування ГР збільшує середній зріст когорту, які отримували лікування, існує значна міжіндивіду-

альна варіативність відповідей, зокрема деяких осіб, які не реагують на лікування.

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

ГР підвищує ДЗ у деяких дітей з ІН, згідно з визначенням FDA, як зазначено у вступі. Згідно з Міжнародною класифікацією педіатричних ендокринних діагнозів, ІН неоднорідна і охоплює сімейну ІН та несімейну ІН, як із затримкою пубертату, так і без неї [4]. Слід заперечити генетичні порушення, зокрема генетичні мутації, що впливають на зони росту, такі як дефекти SHOX і NPR2, оцінити пропорції тіла в усіх дітей із низьким зростом, щоб діагностувати стани, які призводять до непропорційного низького зросту [194, 195]. Прогнозування спонтанного ДЗ у людини передбачає використання інформації про зріст, кістковий вік і зріст батьків у нелікованих когортах для визначення передбачуваного цільового зросту. Пацієнтів з ІН та їхні родини слід консультувати щодо гетерогенності відповіді на ГР, тобто хоча в середньому спостерігатиметься збільшення ДЗ приблизно на 5 см (2 дюйми) протягом близько 5 років лікування ГР, індивідуальні відповіді дуже відрізняються, зокрема відсутність вимірюваного збільшення ZpSD у деяких пацієнтів.

Є три РКД із лікуванням ГР до досягнення ДЗ [196–198], лише одне мало контрольну групу плацебо [197]. Ці дослідження відрізнялися за критеріями діагностики ДГР проти ІН (тобто cutoff ГР при провокативному тестуванні), залученням дітей із SGA в анамнезі, дозою ГР (0,22–0,47 мг/кг маси тіла на тиждень), частотою ін'єкцій (3–7 на тиждень) і середньою тривалістю лікування (4,6–6,2 року). Поєднуючи 3 РКД і не виключаючи SGA, було вивчено 237 пацієнтів (152 пацієнти, які отримували лікування, і 85 осіб контрольної групи), 146 з яких отримували лікування згідно з протоколом до майже ДЗ або ДЗ (100 пацієнтів, які отримували лікування, і 46 осіб контрольної групи). В одному дослідженні ($n = 18$) вивчали лише жінок [196]. У систематичному огляді Deodati та Cianfaran [199] зазначено, що середня прибавка зросту дітей, які отримували ГР, у цих 3 РКД перевищувала показник контрольної групи на 0,79 SD (95 % ДІ 0,50–1,09, $p < 0,001$), або на 4,7 см (1,85 дюйма). У найбільшому РКД [196–198] середнє значення ZpSD, досягнуте для пацієнтів з ІН без SGA, які отримували лікування відповідно до протоколу ($n = 68$) із застосуванням дози ГР 67 мкг/кг маси тіла на добу (0,47 мг/кг маси тіла на тиждень) або 33 мкг/кг маси тіла на добу (0,23 мг/кг маси тіла на тиждень), становило $-1,5$ і $-1,7$ SD порівняно з $-2,2$ SD для контрольної групи зі збільшенням зросту в середньому на 1,3 і 1,2 та 0,4 SD. Таким чином, у середньому поліпшення порівняно з контрольною групою становило приблизно 5 см

(~2 дюйми). Багато пацієнтів у всіх 3 групах досягли ДЗ < -2 SD і лише в 1 пацієнта ДЗ перевищував середній (у групі вищої дози). Проте спостерігалася значна різниця за відповідями між окремими особами. Загалом групи пацієнтів реагували на терапію ГР набагато краще або гірше, ніж інші. Зокрема батьки з вищим зростом, більша затримка кісткового віку та вищий прогнозований зріст на момент реєстрації були пов'язані з більшим збільшенням ЗрSD (див. нижче). У жодному з досліджень не визначали кореляцію швидкості росту з ДЗ, що дало б змогу певним чином передбачити досяжний ДЗ за допомогою реакції швидкості росту.

В інших дослідженнях ДЗ використовували анамнез або був відсутній контроль, багато з них поклалися на результат ДЗ порівняно з прогнозованим ДЗ, що може переоцінювати позитивний ефект. Метааналіз 10 контрольованих досліджень і 28 неконтрольованих досліджень, з них лише 4 ДЗ, проведений B.S. Finkelstein та співавт. [200], показав, що середнє збільшення ДЗ під впливом терапії ГР становить близько 4–6 см (діапазон – 2,3–8,7 см), у середньому – близько 1 см на рік лікування. У дослідженні J.F. Sotos і N. Tokar [201] повідомлено про збільшення зросту на $(1,9 \pm 0,76)$ SD у дітей з ІН, які отримували ГР ($(0,32 \pm 0,03)$ мг/кг маси тіла на тиждень) порівняно з $+0,49$ SD ($0,18–0,8$ SD) у дітей з ІН, які не отримували лікування ГР, із приростом 1,41 SD. Обмеження цього дослідження полягає в тому, що воно було ретроспективним, а не РКД. Крім того, дані для контрольної групи (без лікування) були анамнестичними даними з 9 різних опублікованих досліджень.

Пацієнтам та їхнім батькам/опікунам слід повідомити про можливість взагалі не починати терапії ГР. Оскільки не всі діти з ІН відповідатимуть на терапію ГР, слід оцінити поліпшення ЗрSD через 12 міс терапії та розглянути питання про припинення терапії ГР, якщо не вдалося досягти адекватного збільшення росту. Моделі, що використовують зміни швидкості росту за перший рік, можуть допомогти з прогнозуванням довгострокової відповіді [202, 203]. Крім того, слід спостерігати за пацієнтами щодо змін у психологічному функціонуванні та якості життя. Для цієї популяції пацієнтів необхідно розробити та перевірити кращі клінічні інструменти для досягнення цих результатів.

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. Деяким пацієнтам потрібно до 0,47 мг/кг маси тіла на тиждень. (Умовна рекомендація, ●●○○).

Затверджені дози ГР ґрунтуються на дозах, які використовували в дослідженнях, і можуть бути не оптимальними для діагностики ІН загалом або для окремих пацієнтів. Існує значна варіативність реакцій росту між пацієнтами без чіткого взаємозв'язку доза—відповідь між зміною ЗрSD і дозою ГР, призначеною пацієнтам з ІН, тому слід використовувати

найнижчу дозу ГР із продемонстрованою ефективністю. Оскільки частковий ДГР або його менший ступінь та ІН можуть мати схожі вияви та лабораторні дані, доцільно розпочинати лікування, використовуючи верхню межу діапазону дозування для ДГР, а потім титрувати у бік збільшення за потреби. Немає даних, які б підтверджували дозування на основі маси тіла $> 0,47$ мг/кг маси тіла на тиждень, з огляду на невизначені віддалені ризики лікування, слід бути обережним при застосуванні вищих доз. Терапію ГР слід припинити у пацієнтів без відповіді на лікування.

Лише одне дослідження впливу дози ГР, проведене K. Albertsson-Wikland та співавт. [198], мало контрольну групу без лікування (див. п. 3.1.1). Згідно з протоколом в учасників з ІН різниця в прирості ЗрSD між 0,23 та 0,47 мг/кг маси тіла на тиждень (33 і 67 мкг/кг маси тіла на добу) була статистично незначущою та гранично значущою ($p = 0,056$) в об'єднаній групі ІН та SGA. J.M. Wit та співавт. [204] порівняли відповіді на лікування в 239 дітей. Лише 50 досягли ДЗ. Контрольної групи без лікування не було, і пацієнти отримували 0,24 мг/кг/тиждень протягом першого року, потім надалі 0,37 мг/кг/тиждень, або 0,37 мг/кг/тиждень, із середньою зміною ЗрSD від вихідного рівня $1,55 \pm 0,14$, $1,52 \pm 0,27$ і $1,85 \pm 0,2$ відповідно (статистичного дослідження між групами не проводили), що свідчить про те, що збільшення дози на 50 % може не дати значної користі для більшості пацієнтів. Дослідження 15 пацієнтів з ІН і без нелікованої контрольної групи не виявило різниці за ДЗ при застосуванні 0,5 або 1 Од/кг маси тіла на тиждень, що приблизно еквівалентно 0,17 або 0,33 мг/кг маси тіла на тиждень [205]. Немає даних, які б підтверджували переваги дозування на основі маси тіла при $> 0,47$ мг/кг маси тіла на тиждень у дітей з ІН. Короткострокові дані свідчать про те, що орієнтація дозування ГР на рівень ІФР-1 може поліпшити ріст відповідь [91, 92, 206], але немає даних щодо досягнення ДЗ.

Прогнози щодо відповіді на ГР не були підтверджені в контрольованих дослідженнях. Імовірно, існує континуум чутливості до ГР. На основі моделювання з бази даних KIGS, проведеного M.V. Ranke та співавт. [111, 202], виявлено, що до детермінант можуть належати дефіцит росту, генетично зумовлений (ЗрSD — стандартне відхилення середнього зросту батьків), і більш ранній вік на початку лікування (< 10 років у хлопців і < 9 років у дівчат). Загальний приріст зросту, можливо, корелює з реакцією протягом першого року лікування, тоді як затримка кісткового віку може [198] або не може бути предиктором [111, 202]. K. Albertsson-Wikland та співавт. [207] також виявили під час повторного аналізу, що різниця в зрості щодо батьківського, а також ЗрSD і ІФР-1 SD на початковому рівні пояснюють деякі дисперсії відповідей у дослідженні. При подальшому аналізі цих даних

В. Kristrom та співавт. [208] виявили, що зміна ІФР-1 SD від базового рівня до середнього була найважливішою детермінантою довгострокової відповіді в зростанні: що нижчим був ІФР-1 SD на початку, то більшим був приріст ІФР-1 SD під час лікування. Вищі дози ГР були пов'язані з більшою зміною ІФР-1 SD, тоді як значний збіг у відповідях між групами з різним дозуванням свідчить про те, що не всім пацієнтам потрібні вищі дози ГР для досягнення хорошої відповіді.

Визначити адекватну реакцію зростання складно. Фактичне збільшення річної швидкості росту, яке спричинює збільшення зросту по відношенню до віку та статі, залежить від віку. Діти молодшого препубертатного та пубертатного віку ростуть швидше, ніж діти старшого препубертатного віку. Подібним чином еквівалентний зріст у сантиметрах, що відповідає 1,0 ЗрSD, збільшується з часом. Немає консенсусу щодо того, що таке адекватна ростова відповідь протягом першого року [209]. У віці 3–8 років здорові діти можуть мати нормальне підвищення зросту на $< 0,3SD$ [210]. У багатьох дослідженнях використовують збільшення зросту $> 0,3–0,5 SD$ протягом 1 року. Ці значення також були запропоновані в консенсусній заяві Товариства дослідження гормона росту, PES і Європейського товариства дитячої ендокринології (ESPE) [211]. Крім того, опубліковано цільові показники швидкості зростання для першого року терапії ГР, які можна використовувати як довідкові [203].

7. Лікування інсуліноподібним фактором росту-1 пацієнтів із первинним дефіцитом інсуліноподібного фактора росту

7.1. Ми рекомендуємо використовувати терапію ІФР-1 для збільшення зросту пацієнтів із тяжким первинним дефіцитом інсуліноподібного фактора росту ПДІФР. (*Сильна рекомендація, ●●●●*).

Синдром Ларона/синдром нечутливості до гормона росту (СНГР), спричинений мутаціями в гені *IGF1R*, є найпоширенішим і прототиповим станом у категорії ПДІФР. Пацієнти із синдромом Ларона, які не отримували лікування, мають зріст від -4 до $-10 SD$ у дитинстві, який зберігається в дорослому віці, з ДЗ 106–142 см у чоловіків і 95–136 см у жінок [212–215]. Лікування ІФР-1 середньою тривалістю 10 років до дорослого або майже ДЗ (кістковий вік щонайменше 16 років для чоловіків і 14 років для жінок) зареєстровано в 21 пацієнта з ПДІФР (6 з мутаціями гена *IGF1R*, 10 із клінічною підозрою на синдром Ларона/СНГР та 5 із делецією гена *IGF1R* типу 1А й антитілами до ГР) [216]. Середня швидкість росту зросла з 3,1 см/рік до лікування до 7,4 см/рік за перший рік, 5,6 см/рік за другий рік і 3,9–5,0 см/рік протягом 3–12 років лікування. Показники ЗрSD порівняно з показниками до лікування збільшилися в середньому на $+1,9 SD$, а досягнутий (майже) ДЗ був у середньому на 13,4 см вищим, ніж очікувалося від їхньої кривої

росту без лікування на діаграмах росту для синдрому Ларона [216]. Незважаючи на те, що лише 3 пацієнти в цьому дослідженні досягли нормального ДЗ ($> -2 SD$), важкий фенотип нелікованих дорослих, зареєстроване значне підвищення до (майже) ДЗ, однотайне прискорення швидкості росту в нетривалих дослідженнях та відсутність альтернативного лікування роблять ІФР-1 наполегливо рекомендованим для лікування затримки росту в пацієнтів із ПДІФР згідно з діагностичними критеріями, наведеними нижче.

7.2. З огляду на відсутність єдиного «найкращого» тесту, який би передбачав реакцію на лікування ГР, ми пропонуємо встановлювати діагноз ПДІФР/СНГР за наявності комбінації чинників, які поділяють 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. Рівень циркулюючого білка, що зв'язує ГР (ГР-ЗБ): дуже низький або невизначений рівень вказує на синдром Ларона/СНГР, тоді як нормальний рівень неінформативний.
4. Тест генерації ІФР-1** і аналіз мутацій можуть бути корисними, але мають обмеження.

Діагностика ПДІФР/СНГР має важливі терапевтичні наслідки. Очікується, що такі пацієнти потребуватимуть лікування ІФР-1, оскільки його основний дефект призведе до того, що пацієнти не реагуватимуть на терапію ГР. На жаль, досі відсутній стандартний тест, який би передбачав реакцію на лікування ГР. Таким чином, ми рекомендуємо ґрунтувати діагноз ПДІФР/СНГР на комбінації чинників, які поділяють на 4 етапи.

Перших два етапи досліджують, чи може пацієнт із низьким зростом потенційно підпадати під категорію ПДІФР/СНГР. Пацієнти з ПДІФР/СНГР мають постнатальну лінійну недостатність росту і залежно від типу ПДІФР також можуть мати пренатальну недостатність росту (дефекти гена ІФР-1, дефіцит ІФР-ALS і деякі пацієнти із синдромом Ларона/СНГР). Додаткові характерні особливості, такі як мікроцефалія, виступаючий лоб, сідлоподібний ніс, маленьке підборіддя та високий голос, можуть спричинити клінічну підозру [212, 217]. Концентрація ІФР-1 у сироватці крові має бути аномально низькою для віку та статі. Слід заперечити причини вторинного дефіциту ІФР-1 (ДГР (згідно з провокативними тестами на ГР), недостатнє харчування (за кривими оцінювання маси тіла до довжини або за індексом маси тіла, також може бути корисним аналіз 3-денного харчування) і захворювання печінки (за допомогою збору анамнезу, фізикального огляду та тестів

** Тест генерації ІФР-1 — оцінювання відповіді рівня ІФР-1 до і після введення ГР протягом кількох днів.

функції печінки)). Незначне недоїдання (обмеження калорійності або знижене споживання білка) може бути достатнім для зменшення утворення ІФР-1. Таким чином, якщо є підозра, повторне вимірювання концентрації ІФР-1 у сироватці крові після періоду дієтичного втручання є корисним діагностичним заходом.

Третій етап передбачає вимірювання циркулюючого рівня ГР-ЗБ, оскільки дуже низький або невизначений рівень вказує на синдром Ларона/СНГР – найпоширеніший і прототипний стан у категорії тяжких ПДІФР/СНГР. Відомо, що ГР-ЗБ утворюються, тому в пацієнтів, які не мають ГР-ЗБ, також відсутній позаклітинний домен ГР-R, без якого вони не можуть відповісти на лікування ГР. Однак пацієнти із синдромом Ларона іноді можуть мати нормальний або високий рівень ГР-ЗБ, якщо мутація гена *GP-R* відбувається в екзонах, які кодуєть або трансмембранний, або цитоплазматичний домен [212, 218, 219]. Таким чином, нормальних рівнів ГР-ЗБ недостатньо для заперечення синдрому Ларона або пострецепторних дефектів.

Вимірювання рівня ГР-ЗБ має інші діагностичні обмеження. Тестування 14 пацієнтів, зареєстрованих у NCGS із діагнозом ІН та низькими (< -2 SD) рівнями ГР-ЗБ, виявило мутації гена *GP-R* лише в 4 осіб [220]. Рівні ГР-ЗБ не були прогностичними для відповідей на лікування ГР у пацієнтів, які проходили обстеження щодо низького зросту, але не мали явного синдрому Ларона [221].

Четвертий етап передбачає проведення тестів для підтвердження діагнозу ПДІФР/СНГР. Відносні концентрації ІФР-1, ІФРЗБ-3 і кислотолабільної субодиниці (ALS) можуть надати підказки щодо розташування дефекту вздовж соматотропної осі. Логічним є обґрунтування проведення тесту генерації ІФР-11. Вимірювання підвищення рівня ІФР-1 (у деяких випадках також ІФРЗБ-3) після короткого курсу (< 10 днів) ін'єкцій ГР може допомогти стратифікувати пацієнтів на осіб з адекватною відповіддю ІФР-1 на ГР і/та без такої, а отже, спрогнозувати, у яких пацієнтів очікується чи не очікується клінічна відповідь на лікування ГР. Хоча було запропоновано кілька протоколів для тесту генерації ІФР-1, зокрема залучення його в більшу клінічну систему оцінки [222, 223], у стандартному протоколі не наведено cutoff ІФР-1, які мають високу чутливість і специфічність. Протоколи та cutoff, визначені за допомогою ІФР-1, виміряного з використанням радіоімунологічного аналізу [111, 202], можуть не бути дійсними, оскільки аналізи ІФР-1, доступні нині в клінічній практиці (тести на подвійні антитіла та мас-спектрометрія), мають інші контрольні діапазони. Крім того, отримували суперечливі результати, коли тест повторювали в тих самих пацієнтів у тій самій лабораторії [224]. Рандомізований перехресний дизайн порівнював тести генерації ІФР-1 з використанням двох різних доз ГР (7 днів кожна) і вимірюванням рівня ІФР-1 на

5-й і 8-й день уведення ГР у 198 пацієнтів, які або мали нормальний ріст, синдром Ларона, гомозиготні за однаковою мутацією гена *GP-R*, гетерозиготні родичі пацієнтів із синдромом Ларона, або це були діти з ДГР чи ІН [225]. Вимірювання рівня ІФР-1 та ІФРЗБ-3 суттєво корелювали при тестуванні між собою, тоді як зростання вмісту ІФР-1 або ІФРЗБ-3 корелювало між низькими та високими дозами ГР для всіх пацієнтів, крім групи ІН [225]. Як базальний, так і стимульований рівень ІФР-1 не відрізнялися в пацієнтів із ДГР та синдромом Ларона, причому у 6 із 23 пацієнтів із ДГР не відбулось адекватного підвищення вмісту ІФР-1, а в 5 із 22 пацієнтів із синдромом Ларона було підвищення порогового рівня стимульованого ІФР-1, що обмежує діагностичну цінність тесту [226].

Альтернативою тесту генерації ІФР-1 є аналіз мутацій генів, які, як відомо, спричиняють ПДІФР/СНГР (огляд у [227–229]). Аналіз мутації гена *GP-R*, якщо рівень ГР-ЗБ дуже низький або невизначений, підтверджує синдром Ларона/СНГР. Однак доступність генетичного тестування нині обмежена (у США), лише кілька комерційних або дослідницьких лабораторій пропонують цю послугу [230]. Протягом наступних років діагностика ПДІФР/СНГР може стати легшою, оскільки очікується, що генетичне тестування стане доступнішим і менш дорогим. Специфічне тестування генів завжди обмежуватиметься відомими причинами ПДІФР/СНГР, тоді як поява секвенування цілого екзома може дати змогу виявити нові генетичні причини [231]. Генетичне тестування бажане для осіб, для яких діагностична невизначеність проблематична, щоб скоригувати лікування.

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 починати одразу замісну терапію ІФР-1. До цих пацієнтів належать особи з дуже низькими або невизначеними рівнями ГР-ЗБ та/або підтвердженими мутаціями гена рецептора ГР (*GP-R*), які, як відомо, пов'язані із синдромом Ларона/СНГР, ГР-нейтралізуючими антитілами, мутаціями гена *STAT5b* і делецією або мутацією гена *IGF1*. (Сильна рекомендація, ●●○○).

Пацієнти із дефектами гормональних сигналів, які не реагують на лікування ГР, можуть розпочинати лікування ІФР-1 як початкову терапію. Нині вони пов'язані з дуже низькими або невизначеними рівнями мутацій ГР-ЗБ та/або *GP-R*, які спричиняють синдром Ларона/СНГР, делецію гена *GH1* (ДГР типу 1A) з ГР-нейтралізуючими антитілами, мутації гена *STAT5b* та делецію або мутацію гена *IGF1*. Інші пацієнти з діагнозом ПДІФР мають починати з терапевтичного дослідження ГР, який, якщо він ефективний (тобто у пацієнтів із лише частковою нечутливістю до ГР [232, 233]), є кращим, ніж лікування ІФР-1, з 4 причин. Дослідження

показали, що реакція росту пацієнтів із ДГР на лікування ГР перевищує таку пацієнтів із ПДІФР на лікування ІФР-1, при цьому швидкість росту в перший рік лікування становила 10–12 і 8–9 см/рік відповідно [217, 234, 235]. Гіпотетично ця різниця є результатом незалежної від ІФР-1 дії ГР на зони росту. Більшість ефектів ГР опосередковуються через ІФР-1, але лікування ІФР-1 не може замінити пряму дію ГР [235, 236]. Друга причина полягає в зручності для пацієнта і прихильності до терапії: ГР — це підшкірна ін'єкція один раз на добу, тоді як ІФР-1 (у США) вводять у вигляді підшкірних ін'єкцій двічі на добу. По-третє, гіпоглікемія не становить ризику при терапії ГР на відміну від лікування ІФР-1 [237]. По-четверте, ГР підвищує рівень не лише ІФР-1, а й ІФРЗБ-3. Це може зробити його фізіологічнішим, ніж терапія ІФР-1, і теоретично може зменшити ризик виникнення раку [238]. Пацієнти із синдромом Kowarski мають мутацію в гені *GHI*, що спричинює експресію біологічно неактивного ГР. У них низький рівень ІФР-1, нормальна або помірно підвищена секреція ГР і низький зріст, що реагує на терапію ГР [239, 240]. Пацієнти з дефектами ІФР-ALS погано реагують на лікування як ГР, так і ІФР-1. Незважаючи на дуже низькі концентрації ІФР-1 у крові, їхня ступінь низькорослості є незначною [241, 242].

7.4. Ми пропонуємо дозу ІФР-1 80–120 мкг/кг маси тіла двічі на добу. Подібні короткострокові результати зареєстровано при прийомі 80 і 120 мкг, але опубліковані дослідження мали обмеження, і 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.

Впливу дози ІФР-1 на результати ДЗ систематично не вивчали. Є одне повідомлення щодо ДЗ у дорослих або майже ДЗ (кістковий вік не менше ніж 16 років для чоловіків і 14 років для жінок) у 21 пацієнта, які отримували лікування ІФР-1 у середньому протягом 10 років (6 із мутаціями гена *GHR*, 10 із клінічною підозрою на синдром Ларона/СНГР та 5 із делецією гена *GHI* й антитілами до ГР). Установлено підвищену швидкість росту та ЗрSD порівняно зі значеннями до лікування та ДЗ, очікуваним на основі їхньої нелікованої траєкторії на діаграмах росту синдрому Ларона [216], як описано у п. 7.1. Однак це було відкрите неконтрольоване дослідження, в якому дози змінювалися (починали з 40 мкг/кг маси тіла двічі на добу та збільшували кожних 2 тиж на 40 мкг/кг маси тіла до 120 мкг/кг маси тіла двічі на добу, хоча деякі пацієнти отримували 40–80 мкг/кг маси тіла двічі на добу протягом кількох місяців, а інші — високі дози (до 150 мкг/кг маси тіла) двічі на добу протягом кількох років статевого дозрівання), а 9 пацієнтам із нормальним часом настання пубертату, які хотіли продовжити час для зростання, додатково

призначили терапію агоністами гонадотропін-рилізинг-гормона.

Більшість даних щодо впливу дозування ІФР-1 отримано із порівнянь досліджень, які були переважно неконтрольованими, і відкритих описових досліджень, в яких повідомлено про швидкість росту під час лікування та зміни ЗрSD щодо показників до лікування. Таблиці даних, зазвичай у вигляді швидкості зростання за роками під час лікування в межах досліджень, можна знайти в [217, 237, 243, 244]. Дозування призначалось у двох режимах: двічі на добу по 40–120 мкг/кг маси тіла або один раз на добу в дозі 150–200 мкг/кг маси тіла. Режим дозування двічі на добу був розроблений на підставі даних фармакокінетичних досліджень ІФР-1, згідно з якими оборот ІФР-1 у пацієнтів із синдромом Ларона швидший порівняно зі здоровими добровольцями [245]. Проте деякі автори все ще дотримуються прийому один раз на добу, стверджуючи, що швидкість росту подібна і побічних ефектів менше [243, 246].

Хоча автори використовували порівняння досліджень, щоб підтвердити свій бажаний режим дозування, цей підхід має обмеження, які перешкоджають визначенню остаточних рекомендацій. У більшості досліджень отримано лише короткострокові результати. Хоча деякі пацієнти, залучені в кілька досліджень, досягли ДЗ, впливу дозування на ДЗ не вивчали систематично. Пацієнти були неоднорідними в дослідженнях, відрізнялися за діагнозами та віком на початку лікування, використовували різні препарати ІФР-1. Оскільки ПДІФР є рідкісним захворюванням, існує чотири основні дослідницькі групи (Ізраїль, Еквадор, США та Європа), багато публікацій містять різні часові параметри або результати тих самих пацієнтів з інших публікацій, тому деякі опубліковані дані не несуть суттєвої інформації. Усі дослідження були відкритими. Статеве дозрівання асоціювалося з потенційною плутаниною з двох причин: деякі пацієнти отримували також терапію агоністами гонадотропін-рилізинг-гормона, і багато осіб досягли статевого дозрівання під час відповідних досліджень. Незважаючи на це, про стадії пубертату за Таннером не повідомлялося, хоча первинною кінцевою точкою була швидкість росту. Також можуть бути обмеження через упередженість публікації (неопубліковані результати) та можливість узагальнення результатів (більшість досліджуваних пацієнтів мали синдром Ларона/СНГР, оптимальне дозування може відрізнятися для інших форм ПДІФР).

Як зазначено в настановах цього документа, при формулюванні рекомендацій акцентували увагу на запобіганні шкоді. В опублікованому дослідженні порівнювали 2-річні та 3-річні результати двох зазвичай рекомендованих доз ІФР-1, які вводили еквадорським пацієнтам, гомозиготним за мутацією гена *GHR* [234, 247]. Чотирнадцять осіб отримували 120 мкг/кг маси тіла двічі на добу, 7 — 80 мкг/кг

маси тіла двічі на добу на основі часу залучення в дослідження (2 почали отримувати високу дозу в рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні, але 1 вибув, а в іншого зареєстровано акромегалічні зміни, тому його перевели на нижчу дозу). В обох групах призначене дозування спричинило подібне збільшення швидкості росту та ZrSD, але група з більшою дозою продемонструвала прискорене дозрівання скелета на третьому році, пов'язане зі збільшенням відсотка жиру в організмі та ростом надниркових залоз [247]. Ці короткострокові результати свідчать про те, що вища доза не лише коштує дорожче, а й може поставити під загрозу збільшення ДЗ через прискорене дозрівання скелета. Можливість підсилення побічних ефектів, хоча і в дослідженні з обмеженнями, за відсутності переконливих доказів переваги високих доз ІФР-1 порівняно з низькими для підвищення ДЗ у пацієнтів із ПДІФР/СНГР, спонукав нас запропонувати ймовірне використання нижчих доз. Щоб визначити оптимальну дозу ІФР-1 із найкращим співвідношенням користі та ризику, слід провести добре сплановані рандомізовані дослідження.

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

Гіпоглікемія зареєстрована як побічний ефект лікування ІФР-1 у всіх дослідженнях. Про неї згадано в інструкції через виникнення в 42 % пацієнтів під час курсу терапії. Хоча більшість епізодів були легкими або помірними, також зареєстровано тяжкі гіпоглікемічні реакції, зокрема втрату свідомості та судоми. Таким чином, важливим аспектом безпеки пацієнтів є інформування пацієнтів та їхніх родин про симптоми, ризику й терапію гіпоглікемії, пов'язаної з лікуванням ІФР-1. Ризик можна зменшити, вводячи ІФР-1 через 20 хв після прийому їжі або перекусу, що містять вуглеводи, відмовляючись від дози ІФР-1, якщо пацієнт не збирається їсти, і з більшою обережністю під час супутніх захворювань, зокрема використовуючи в домашніх умовах глюкометр. Хоча ризик гіпоглікемії пояснюється інсуліноподібною дією ІФР-1 на відміну від лікування ГР, який знижує чутливість до інсуліну, як описано в п. 4.4, гіпоглікемія також визнана загальною ознакою синдрому Ларона /СНГР (що пов'язано з критичною втратою дії ГР) [212, 248, 249].

Інші потенційні побічні ефекти лікування ІФР-1 подібні до ефектів ГР: внутрішньочерепна гіпертензія, ЗГЕС та прогресування сколіозу. Як і ГР, лікування ІФР-1 протипоказано пацієнтам з активним злюкисним новоутворенням. До додаткових потенційних побічних ефектів лікування ІФР-1 належать гіпертрофія лімфоїдної тканини (збільшення мигдаликів і аденоїдів), гіперчутливість і алергійні реакції, а також реакції на розчинник із вмістом бензилового спирту.

ЛІКУВАННЯ ГР: БАЛАНС КОРИСТІ, РИЗИКУ ТА ВАРТОСТІ

Діти з тяжким ДГР отримують таку користь від лікування ГР, що переваги значно переважають будь-яку потенційну шкоду від лікування ГР. Для дітей з ІН, які не мають ДГР, переваги досягнення високого зросту за допомогою лікування ГР є невизначеними та меншими, ніж переваги лікування в дітей із ДГР. Ступінь психосоціальної неповносправності у дітей з ІН невідомий. Дослідження якості життя щодо тягаря низького зросту та користі від лікування ГР дали неоднозначні результати, деякі заперечували поширену думку про те, що діти й дорослі з низьким зростом мають нижчу самооцінку та якість життя, ніж їхні вищі однолітки [250–253], та інші, які демонструють поліпшення цих параметрів при терапії ГР і вищому зрості [253–255]. Публікація щодо психологічних результатів лікування ГР низького зросту систематично розглянута в [256].

Для прийняття рішень щодо лікування пацієнтів з ІН, коли потенційні переваги обмежені та невизначені, навіть потенційна шкода помірної величини або низької ймовірності має важливе значення, оскільки діти з ІН здорові та залишаються здоровими без лікування. Віддалені ризики невідомі, але існують теоретичні побоювання щодо підвищеного ризику раку, цереброваскулярних захворювань і метаболічних побічних ефектів лікування ГР. Дослідження SAGhE (Безпека та доцільність лікування ГР в Європі) показало збільшення загальної смертності у французькій підгрупі пацієнтів із ІН, ДГР та SGA, які отримували ГР, але підгрупи з Нідерландів, Бельгії та Швеції не продемонстрували різниці за смертністю в таких пацієнтів [136, 137, 155]. Необхідні подальші дослідження, щоб з'ясувати переваги та віддалені ризики лікування ГР у популяції ІН. Потенційно ступінь фізичної та/або психосоціальної неспроможності, на яку страждає дитина через низький зріст, може бути використаний для визначення того, які діти мають отримувати терапію ГР [257]. Пацієнти з ІН із надзвичайно низьким прогнозом ДЗ можуть вважатися фізично інвалідами, оскільки їм може бути важко орієнтуватися у світі, створеному для розміщення набагато вищих дорослих. Для цих дітей навіть невелике підвищення ДЗ може бути значною користю. Для дітей, чий зріст наблизитиметься до нормального діапазону для дорослих, переваги терапії ГР порівняно з ризиком і високою вартістю лікування можуть бути менш прийнятними.

Крім того, високу вартість терапії ГР (35–50 тис. доларів США за дюйм набраної висоти) [258] важко виправдати для тих, у кого не визначено, чи є користь від лікування. З огляду на ці міркування лікування пацієнтів з ІН потребує ретельної оцінки та моніторингу з урахуванням альтернативних методів лікування, таких як психологічне консультування [211].

ЛІКУВАННЯ, ЩО СТИМУЛЮЄ ЗРОСТАННЯ: РОЗШИРЕННЯ ВИКОРИСТАННЯ

Як наслідок схваленого FDA лікування гормоном росту дітей з ІН, пацієнти низького зросту, які не відповідають критеріям ІН (тобто діти в категорії «низького зросту, але не ІН»), тепер шукають терапію ГР, щоб збільшити свій зріст (до цієї категорії не входять низькорослі діти із такими захворюваннями, як синдром Тернера та гаплонедостатність SHOX). Оскільки багато страхових компаній не відшкодовують витрат на терапію ГР для цієї мети, батьки, які обирають такий варіант, мають самі оплатити лікування. Хоча терапія ГР може збільшити зріст цих дітей на кілька дюймів, немає доказів того, що цей додатковий зріст значно поліпшує якість їхнього життя чи забезпечує будь-яку іншу користь. Через відсутність будь-яких доказів користі немає жодних підстав завдавати потенційної шкоди навіть невеликого ступеня внаслідок лікування ГР для підвищення медичних параметрів зросту. Лікування ГР спричинює деякі можливі серйозні віддалені побічні ефекти, які не є прийнятними ризиками для здорової дитини з нормальним потенціалом ДЗ. Таким чином, незалежно від платоспроможності батьків, не рекомендується лікування ГР для збільшення зросту в дітей, які не відповідають критеріям ІН [259].

Тяжкий ПДІФР, за визначеннями FDA і цієї настанови, є рідкісним розладом. Лікування ІФР-1 показано для ПДІФР зі зростом і рівнем ІФР-1 < -3 SD. FDA схвалило лікування ІФР-1 дітей із делецією або інактивуючою мутацією гена *IGF*, мутацією гена *GHR*, дефектами трансдукції пострецепторного сигналу або антитілами, що інактивують ГР. Низькі рівні ІФР-1 зазвичай виявляють при ДГР, недоїданні, хронічному застосуванні глюкокортикоїдів, гіпотиреозі та хронічних захворюваннях, які є станами, пов'язаними з повільним ростом. Таким чином, лише низькі концентрації ІФР-1 та повільна швидкість росту є недостатніми критеріями для встановлення діагнозу ПДІФР. Слід шукати лікування, спрямоване на усунення причини вторинного дефіциту ІФР-1, а не терапію ІФР-1. Хоча деякі автори припускають, що багато дітей з ІН мають дефіцит ІФР-1 і їх було б краще лікувати ІФР-1, а не ГР, немає даних, які підтверджують цю гіпотезу. Насправді лікування ІФР-1 дитини з достатнім вмістом ГР може пригнічувати ендогенну продукцію ГР, зменшувати вироблення ІФР-1 і доставку ГР до кістки, що росте [260].

Потрібні кращі діагностичні тести, щоб точніше визначити, які діти мають ПДІФР і яких найкраще лікувати ІФР-1, а не ГР. Для дітей, які не відповідають критеріям FDA для ПДІФР, але мають показання до терапії ГР, можна використовувати початкове пробне лікування ГР. Профіль безпечності ІФР-1 подібний до такого ГР, але з додаванням

гіпоглікемії. Цей додатковий ризик слід урахувати, коли вирішують, чи слід використовувати ІФР-1 як початкове лікування при підозрі на діагноз ПДІФР.

ВИСНОВКИ ТА НАПРЯМИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Ретельний аналіз наявних доказів виявив прогалини в базі знань, напрями майбутніх клінічних досліджень та розробки рекомендацій щодо лікування. Головною проблемою є оцінка результату досягнення ДЗ. Значна частина сучасної клінічної практики ґрунтується на дослідженнях із короткостроковими результатами. Відсутність тісної кореляції між короткостроковими та віддаленими результатами знизилася надійність таких досліджень відповідно до методологій, використаних при створенні цього документа. Хоча ДЗ та інші віддалені результати є орієнтирами, яких слід прагнути, ми маємо визнати проблеми з матеріально-технічним забезпеченням і коштами при проведенні тривалих перспективних досліджень, а також труднощі з правильною категоризацією пацієнтів і методів лікування в тривалих ретроспективних дослідженнях.

Окрім тривалості подальшого спостереження, поточна база знань містить прогалини, які перешкоджають чіткому визначенню, а отже, наданню якісної клінічної допомоги. Насамперед, це потреба у вдосконаленні діагностики, що передбачає загальне прийняття стандартизованих аналізів і стандартів ІФР-1 та ГР, а також модифікацію наявних і/або розробку нових функціональних тестів (провокативних тестів на ГР і тестів генерації ІФР-1), які дадуть змогу краще диференціювати пацієнтів на тих, хто має дефіцит ГР і без такого. Очікується, що генетичне тестування буде розширене, що дасть змогу отримати додаткову інформацію, а визначення маркерів терапевтичної реакції допоможе прийняти клінічні рішення. Хоча сучасна технологія магнітно-резонансної терапії є корисною для виявлення грубих структурних ушкоджень, але прогрес у методах візуалізації дасть змогу діагностувати тонші зміни, які корелюють з клінічною функцією.

Для того щоб надавати якісну допомогу, окрім потреби в кращій діагностиці, є потреба в кращих показниках результатів. Значна частина лікування низького зросту, зокрема спрямованого на всю категорію ІН, ґрунтується на припущенні, що високий зріст поліпшить якість життя. Розробка та перевірка показників якості життя, які належним чином оцінюють цю популяцію пацієнтів, наприклад інструмент QoLІНУ, який нині розробляють [261, 262], є лише першим кроком для перевірки основного припущення та ефективності методів лікування. Більш обґрунтовані та уніфіковані терапевтичні цілі допоможуть визначити кінцеві точки для клінічного лікування [263] та підвищать узгодженість у майбутніх дослідженнях. Слід отримати

віддалені дані про безпечність, тобто про вплив на дорослих, які отримували лікування в дитинстві. Ця тема обговорюється в заяві про безпечність ГР Європейського товариства дитячої ендокринології, Дослідницького товариства (ESPE), GH-Research Society та PES [264].

До новіших терапевтичних засобів належать біоеквівалентні препарати ГР і комбінований продукт ГР/ІФР-1 [265]. Актуальною потребою є ефективний препарат ГР уповільненого вивільнення, що дасть змогу зменшити частоту ін'єкцій [266, 267]. Деякі дослідження свідчать про потенційну користь від лікування пацієнтів із ГР, для яких таке лікування не схвалене FDA через наявність, наприклад, хвороби Крона, муковісцидозу тощо і залежності від глюкокортикоїдів. Є думка про збільшення потенційної популяції пацієнтів шляхом зниження критеріїв зросту для ІН та ПДІФР, але розгляд таких тем виходить за межі цього документа.

При оцінці переваг, ризиків і вартості лікування ГР та ІФР-1 як загалом, так і для конкретного пацієнта слід урахувувати наявність альтернативних методів лікування [268]: призначення оксандролону та тестостерону для хлопців із конституційною затримкою росту й статевого дозрівання (показання, для якого ГР вважають невідповідним), анало-

гів гонадотропін-релізинг-гормона для затримки статевого дозрівання та експериментально з інгібіторами ароматази, обидва методи спрямовані на затримку епіфізарних зон росту. Відсутність лікування також є розумним варіантом, оскільки низький зріст сам по собі не є хворобою, а зв'язок між ДЗ та якістю життя дорослої людини слабкий і погано вивчений. Психологічні консультації завжди слід пропонувати пацієнтам, які страждають через свій зріст, додатково до гормонального лікування або замість нього, якщо це доцільно, хоча ефективність консультування для низького зросту не була ретельно оцінена.

З огляду на наявність запитань без відповіді, нюанси відмінностей і динамічний статус поля ми рекомендуємо, щоб оцінку ДГР, ІН і ПДІФР та їхнє лікування проводили лише педіатри-ендокринологи. Ми також рекомендуємо додатково вивчити невирішені проблеми, висвітлені в цих рекомендаціях. Ми наголошуємо на важливості індивідуального догляду за пацієнтами. Відсутність досліджень достатньої якості на підтримку практики не є тотожним доказам проти практики, а різноманіття між пацієнтами означає, що рекомендації, зроблені на рівні групи, можуть не бути оптимальними для окремого пацієнта.

ЛІТЕРАТУРА

- Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:167-177.
- Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3990-3993.
- Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P. Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGS database. *Horm Res.* 2007;68(suppl 5):41-47.
- Malozowski S, Tanner LA, Wysowski DK, Fleming GA, Stadel BV. Benign intracranial hypertension in children with growth hormone deficiency treated with growth hormone. *J Pediatr.* 1995;126:996-999.
- Mostoufi-Moab S, Isaacoff EJ, Spiegel D, Gruccio D, Ginsberg JP, Hobbie W, Shults J, Leonard MB. Childhood cancer survivors exposed to total body irradiation are at significant risk for slipped capital femoral epiphysis during recombinant growth hormone therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60:1766-1771.
- Vedi A, Neville K, Johnston K, Saravanja D, Cohn RJ. Slipped capital femoral epiphyses after total body irradiation. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61:1140.
- Kim JY, Rosenfeld SR, Keyak JH. Increased prevalence of scoliosis in Turner syndrome. *J Pediatr Orthop.* 2001;21:765-766.
- Mills JL, Schonberger LB, Wysowski DK, Brown P, Durako SJ, Cox C, Kong F, Fradkin JE. Long-term mortality in the United States cohort of pituitary-derived growth hormone recipients. *J Pediatr.* 2004;144:430-436.
- Laurberg P, Jakobsen PE, Hoec HC, Vestergaard P. Growth hormone and thyroid function: is secondary thyroid failure underdiagnosed in growth hormone deficient patients? *Thyroidology.* 1994;6:73-79.
- Lesage C, Walker J, Landier F, Chatelain P, Chaussain JL, Bougneres PF. Near normalization of adolescent height with growth-hormone therapy in very short children without growth-hormone deficiency. *J Pediatr.* 1991;119:29-34.
- Heptulla RA, Boulware SD, Caprio S, Silver D, Sherwin RS, Tamborlane WV. Decreased insulin sensitivity and compensatory hyperinsulinemia after hormone treatment in children with short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:3234-3238.
- Saenger P, Attie KM, DiMartino-Nardi J, Hintz R, Frahm L, Frane JW. Metabolic consequences of 5-year growth hormone (GH) therapy in children treated with GH for idiopathic short stature. *Genentech Collaborative Study Group. J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3115-3120.
- Bareille P, Azcona C, Matthews DR, Conway GS, Stanhope R. Lipid profile, glucose tolerance and insulin sensitivity after more than four years of growth hormone therapy in non-growth hormone deficient adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;51:347-353.
- Cutfield WS, Wilton P, Benmarker H, Albertsson-Wikland K, Chatelain P, Ranke MB, Price DA. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment. *Lancet.* 2000;355:610-613.
- Dahlgren J. Metabolic benefits of growth hormone therapy in idiopathic short stature. *Horm Res Paediatr.* 2011;76(suppl 3):56-58.
- Aguiar-Oliveira M, Oliveira FT, Pereira RM, Oliveira CR, Blackford A, Valenca EH, Santos EG, Gois-Junior M, Meneguz-Moreno R, Araujo VP, Oliveira-Neto L, Almeida RP, Santos MA, Farias NT, Silveira DC, Cabral GW, Calazans FR, Seabra JD, Lopes TF, Rodrigues EO, Porto LA, Oliveira IP, Melo EV, Martari M, Salvatori R. Longevity in untreated congenital growth hormone deficiency due to a homozygous mutation in the GHRH receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:714-721.
- Orme SM, McNally RJQ, Cartwright RA, Belchetz PE; for the United Kingdom Acromegaly Study Group. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2730-2734.
- Speakman JR, Mitchell SE. Caloric restriction. *Mol Aspects Med.* 2011;32:159-221.
- Cohen P, Clemmons DR, Rosenfeld RG. Does the GH-IGF axis play a role in cancer pathogenesis? *Growth Horm IGF Res.* 2000;10:297-305.
- Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, Preece MA. Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959-1985: a cohort study. *Lancet.* 2002;360:273-277.
- Gallagher EJ, LeRoith D. Minireview. IGF, insulin, and cancer. *Endocrinology.* 2011;152:2546-2551.
- Carel JC, Ecosse E, Landier F, Meguelati-Hakkas D, Kagueli-

- dou F, Rey G, Coste J. Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGHe study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:416-425.
137. Savendahl L, Maes M, Albertsson-Wikland K, Borgstrom B, Carel JC, Henrard S, Speybroeck N, Thomas M, Zandwijgen G, Hokken-Koelega A. Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden: preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGHe study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:E213-E217.
 138. Wilton P, Mattsson AF, Darendeliler F. Growth hormone treatment in children is not associated with an increase in the incidence of cancer: experience from KIGS (Pfizer International Growth Database). *J Pediatr.* 2010;157:265-270.
 139. Albertsson-Wikland K, Martensson A, Savendahl L, Niklasson A, Bang P, Dahlgren J, Gustafsson J, Kristrom B, Norgren S, Pehrsson NG, Oden A. Mortality is not increased in recombinant human growth hormone-treated patients when adjusting for birth characteristics. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:2149-2159.
 140. Nishi Y, Tanaka T, Takano K, Fujieda K, Igarashi Y, Hanew K, Hirano T, Yokoya S, Tachibana K, Saito T, Watanabe S. Recent status in the occurrence of leukemia in growth hormone-treated patients in Japan. GH Treatment Study Committee of the Foundation for Growth Science, Japan. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1961-1965.
 141. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, Occhiogrosso G, Qin J, Heller G, Yasui Y, Robison LL. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3136-3141.
 142. Karavitaki N, Warner JT, Marland A, Shine B, Ryan F, Arnold J, Turner HE, Wass JA. GH replacement does not increase the risk of recurrence in patients with craniopharyngioma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64:556-560.
 143. Ergun-Longmire B, Mertens AC, Mitby P, Qin J, Heller G, Shi W, Yasui Y, Robison LL, Sklar CA. Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3494-3498.
 144. Essig S, Li Q, Chen Y, Hitzler J, Leisenring W, Greenberg M, Sklar C, Hudson MM, Armstrong GT, Krull KR, Neglia JP, Oeffinger KC, Robison LL, Kuehni CE, Yasui Y, Nathan PC. Risk of late effects of treatment in children newly diagnosed with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol.* 2014;15:841-851.
 145. Leung W, Rose SR, Zhou Y, Hancock ML, Burstein S, Schriock EA, Lustig R, Danish RK, Evans WE, Hudson MM, Pui CH. Outcomes of growth hormone replacement therapy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2002;20: 2959-2964.
 146. Packer RJ, Boyett JM, Janss AJ, Stavrou T, Kun L, Wisoff J, Russo C, Geyer R, Phillips P, Kieran M, Greenberg M, Goldman S, Hyder D, Heideman R, Jones-Wallace D, August GP, Smith SH, Moshang T. Growth hormone replacement therapy in children with medulloblastoma: use and effect on tumor control. *J Clin Oncol.* 2001;19:480-487.
 147. Mackenzie S, Craven T, Gattamaneni HR, Swindell R, Shalet SM, Brabant G. Longterm safety of growth hormone replacement after CNS irradiation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2756-2761.
 148. Howell SJ, Wilton P, Lindberg A, Shalet SM. Growth hormone replacement and the risk of malignancy in children with neurofibromatosis. *J Pediatr.* 1998;133:201-205.
 149. Anneren G, Tuvemo T, Gustafsson J. Growth hormone therapy in young children with Down syndrome and a clinical comparison of Down and Prader-Willi syndromes. *Growth Horm IGF Res.* 2000;10(suppl B):S87-S91.
 150. Howell JC, Joshi SA, Hornung L, Khoury J, Harris RE, Rose SR. Growth hormone improves short stature in children with Diamond-Blackfan anemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62:402-408.
 151. Forlenza GP, Polgreen LE, Miller BS, Mac-Millan ML, Wagner JE, Petryk A. Growth hormone treatment of patients with Fanconi anemia after hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61:1142-1143.
 152. Brock PR, de Zegher F, Casteels-Van Daele M, Vanderschueren-Lodeweyckx M. Malignant disease in Bloom's syndrome children treated with growth hormone. *Lancet.* 1991;337:1345-1346.
 153. Romano AA, Dana K, Bakker B, Davis DA, Hunold JJ, Jacobs J, Lippe B. Growth response, near-adult height, and patterns of growth and puberty in patients with Noonan syndrome treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2338-2344.
 154. Raman S, Grimberg A, Waguespack SG, Miller BS, Sklar CA, Meacham LR, Patterson BC. Risk of neoplasia in pediatric patients receiving growth hormone therapy – a report from the Pediatric Endocrine Society Drug and Therapeutics Committee. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:2192-2203.
 155. Poidvin A, Touze E, Ecosse E, Landier F, Bejot Y, Giroud M, Rothwell PM, Carel JC, Coste J. Growth hormone treatment for childhood short stature and risk of stroke in early adulthood. *Neurology.* 2014;83:780-786.
 156. Allen DB. Growth hormone post-marketing surveillance: safety, sales, and the unfinished task ahead. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:52-55.
 157. Allen DB. Growth hormone therapy for short stature: is the benefit worth the burden? *Pediatrics.* 2006;118:343-348.
 158. Toogood AA, Shalet SM. Diagnosis of severe growth hormone (GH) deficiency in young adults who received GH replacement therapy during childhood. *Acta Paediatr Suppl.* 1997;423:117-120.
 159. Juul A, Kastrup KW, Pedersen SA, Skakkebaek NE. Growth hormone (GH) provocative retesting of 108 young adults with childhood-onset GH deficiency and the diagnostic value of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1195-1201.
 160. Quigley C, Zagar A, Liu CC, Brown D, Huseman C, Levitsky L, Repaske D, Tsalikian E, Chipman J. United States multicenter study of factors predicting the persistence of GH deficiency during the transition period between childhood and adulthood. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2013;2013:6.
 161. Attanasio AF, Lamberts SW, Matranga AM, Birkett MA, Bates PC, Valk NK, Hilsted J, Bengtsson BA, Strasburger CJ. Adult growth hormone (GH)-deficient patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during human GH treatment, Adult Growth Hormone Deficiency Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:82-88.
 162. Attanasio AF, Howell S, Bates PC, Frewer P, Chipman J, Blum WF, Shalet SM. Body composition, IGF-I and IGFBP-3 concentrations as outcome measures in severely GH-deficient (GHD) patients after childhood GH treatment: a comparison with adult onset GHD patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3368-3372.
 163. Banerjee I, Tudorancea A, Scanlon MF, Gregory JW. Are factors at diagnosis of growth hormone deficiency in childhood associated with persistence of growth hormone deficiency into adult life? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18:943-947.
 164. Maghnie M, Strigazzi C, Tinelli C, Autelli M, Cisternino M, Loche S, Severi F. Growth hormone (GH) deficiency (GH deficiency) of childhood onset: reassessment of GH status and evaluation of the predictive criteria for permanent GH deficiency in young adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84: 1324-1328.
 165. Donaubaue J, Kiess W, Kratzsch J, Nowak T, Steinkamp H, Willgerodt H, Keller E. Reassessment of growth hormone secretion in young adult patients with childhood-onset growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58:456-463.
 166. Nicolson A, Toogood AA, Rahim A, Shalet SM. The prevalence of severe growth hormone deficiency in adults who received growth hormone replacement in childhood. *Clin Endocrinol.* 1996;44:311-316.
 167. Hartman ML, Crowe BJ, Biller B, Ho K, Clemmons DR, Chipman JJ. Which patients do not require a GH stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency? *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:477-485.
 168. Biller B, Samuels MH, Zagar A, Cook DM, Arafah BM, Bonert V, Stavrou S, Kleinberg DL, Chipman JJ, Hartman ML. Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2067-2079.
 169. Maghnie M, Salati B, Bianchi S, Rallo M, Tinelli C, Autelli M, Aimaretti G, Ghigo E. Relationship between the morphological evaluation of the pituitary and the growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone plus arginine in children and adults with congenital hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1574-1579.
 170. Chen S, Leger J, Garel C, Hassan M, Czernichow P. Growth hormone deficiency with ectopic neurohypophysis. Anatomical variations and relationship between the visibility of the pituitary stalk asserted by magnetic resonance imaging and anterior pituitary function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2408-2413.
 171. Leger J, Danner S, Simon D, Garel C, Czernichow P. Do all patients with childhood-onset growth hormone deficiency (GHD) and ectopic neurohypophysis have persistent GHD in adulthood? *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:650-656.
 172. Maghnie M, Aimaretti G, Bellone S, Bona G, Bellone J, Baldel-

- li R, de Sanctis C, Gargantini L, Gastaldi R, Ghizzoni L, Secco A, Tinelli C. Diagnosis of GH deficiency in the transition period: accuracy of insulin tolerance test and insulin-like growth factor-I measurement. *Eur J Endocrinol*. 2005;152:589-596.
173. Toogood AA, Beardwell CG, Shalet SM. The severity of growth hormone deficiency in adults with pituitary disease is related to the degree of hypopituitarism. *Clin Endocrinol*. 1994;41:511-516.
174. Attanasio AF, Howell S, Bates PC, Blum WF, Frewer P, Quigley C, Shalet SM. Confirmation of severe GH deficiency after final height in patients diagnosed as GH deficient during childhood. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56:503-507.
175. di Iorgi N, Secco A, Napoli F, Tinelli C, Calcagno A, Fratangelini N, Ambrosini L, Rossi A, Lorini R, Maghnie M. Deterioration of growth hormone (GH) response and anterior pituitary function in young adults with childhood-onset GH deficiency and ectopic posterior pituitary: a two-year prospective follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3875-3884.
176. Toogood AA, Ryder WD, Beardwell CG, Shalet SM. The evolution of radiation-induced growth hormone deficiency in adults is determined by the baseline growth hormone status. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43:97-103.
177. Clayton PE, Shalet SM. Dose dependency of time of onset of radiation-induced growth hormone deficiency. *J Pediatr*. 1991;118:226-228.
178. Gleeson HK, Gattamaneni HR, Smethurst L, Brennan BM, Shalet SM. Reassessment of growth hormone status is required at final height in children treated with growth hormone replacement after radiation therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:662-666.
179. Secco A, di Iorgi N, Napoli F, Calandra E, Calcagno A, Ghezzi M, Frassinetti C, Fratangelini N, Parodi S, Benassai M, Leitner Y, Gastaldi R, Lorini R, Maghnie M, Radetti G. Reassessment of the growth hormone status in young adults with childhood-onset growth hormone deficiency: reappraisal of insulin tolerance testing. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:4195-4204.
180. Aimaretti G, Baffoni C, Bellone S, Di Vito L, Corneli G, Arvat E, Benso L, Camanni F, Ghigo E. Retesting young adults with childhood-onset growth hormone (GH) deficiency with GH-releasing-hormone-plus-arginine test. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85: 3693-3699.
181. Mauras N, Pescovitz OH, Allada V, Messig M, Wajnrajch MP, Lippe B; on behalf of the Transition Study Group. Limited efficacy of growth hormone (GH) during transition of GH-deficient patients from adolescence to adulthood: a phase III multicenter, double-blind, randomized two-year trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3946-3955.
182. Tauber M, Jouret B, Cartault A, Lounis N, Gayraud M, Marcouyeux C, Pienkowski C, Oliver I, Moulin P, Otal P, Joffe F, Arnaud C, Rochiccioli P. Adolescents with partial growth hormone (GH) deficiency develop alterations of body composition after GH discontinuation and require follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5101-5106.
183. Conceicao FL, da Costa e Silva A, Leal Costa AJ, Vaisman M. Glucagon stimulation test for the diagnosis of GH deficiency in adults. *J Endocrinol Invest*. 2003;26:1065-1070.
184. Yuen KC, Biller BM, Katznelson L, Rhoads SA, Gurel MH, Chu O, Corazzini V, Spiller K, Gordon MB, Salvatori R, Coo DM. Clinical characteristics, timing of peak responses and safety aspects of two dosing regimens of the glucagon stimulation test in evaluating growth hormone and cortisol secretion in adults. *Pituitary*. 2013;16:220-230.
185. Drake WM, Carroll PV, Maher KT, Metcalfe KA, Camacho-Hubner C, Shaw NJ, Dunger DB, Cheetham TD, Savage MO, Monson JP. The effect of cessation of growth hormone (GH) therapy on bone mineral accretion in GH-deficient adolescents at the completion of linear growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1658-1663.
186. Carroll PV, Drake WM, Maher KT, Metcalfe K, Shaw NJ, Dunger DB, Cheetham TD, Camacho-Hubner C, Savage MO, Monson JP. Comparison of continuation or cessation of growth hormone (GH) therapy on body composition and metabolic status in adolescents with severe GH deficiency at completion of linear growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3890-3895.
187. Johannsson G, Albertsson-Wikland K, Bengtsson BA. Discontinuation of growth hormone (GH) treatment: metabolic effects in GH-deficient and GH-sufficient adolescent patients compared with control subjects. Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment in Children. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:4516-4524.
188. Attanasio AF, Shavrikova E, Blum WF, Cromer M, Child CJ, Paskova M, Lebl J, Chipman JJ, Shalet SM. Continued growth hormone (GH) treatment after final height is necessary to complete somatic development in childhood-onset GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4857-4862.
189. Shalet SM, Shavrikova E, Cromer M, Child CJ, Keller E, Zapletalova J, Moshang T, Blum WF, Chipman JJ, Quigley CA, Attanasio AF. Effect of growth hormone (GH) treatment on bone in postpubertal GH-deficient patients: a 2-year randomized, controlled, dose-ranging study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:4124-4129.
190. Underwood LE, Attie KM, Baptista J. Growth hormone (GH) dose-response in young adults with childhood-onset GH deficiency: a two-year, multicenter, multiple-dose, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5273-5280.
191. Conway GS, Szarras-Czapnik M, Racz K, Keller A, Chanson P, Tauber M, Zacharin M. Treatment for 24 months with recombinant human GH has a beneficial effect on bone mineral density in young adults with childhood-onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2009;160:899-907.
192. Elmlinger MW, Kuhnel W, Weber MM, Ranke MB. Reference ranges for two automated chemiluminescent assays for serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein 3 (IGFBP-3). *Clin Chem Lab Med*. 2004;42:654-664.
193. Bidlingmaier M, Friedrich N, Emeny RT, Spranger J, Wolthers OD, Roswall J, Korner A, Obermayer-Pietsch B, Hubner C, Dahlgren J, Frystyk J, Pfeiffer AF, Doering A, Bielowby M, Wallaschofski H, Arafat AM. Reference intervals for insulin-like growth factor-1 (IGF-I) from birth to senescence: results from a multicenter study using a new automated chemiluminescence IGF-I immunoassay conforming to recent international recommendations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1712-1721.
194. De Sanctis V, Tosetto I, Iughetti L, Antoniazzi F, Clementi M, Toffolutti T, Facchin P, Monti E, Pisanello L, Tonini G, Greggio NA. The SHOX gene and the short stature. Roundtable on diagnosis and treatment of short stature due to SHOX haploinsufficiency: how genetics, radiology and anthropometry can help the pediatrician in the diagnostic process Padova (April 20th, 2011). *Pediatr Endocrinol Rev*. 2012;9:727-733.
195. Wit JM, Oostdijk W, Losekoot M, van Duyvenvoorde HA, Ruivenkamp CA, Kant SG. Mechanisms in endocrinology: novel genetic causes of short stature. *Eur J Endocrinol*. 2016;174:R145-173.
196. McCaughey ES, Mulligan J, Voss LD, Betts PR. Randomised trial of growth hormone in short normal girls. *Lancet*. 1998;351:940-944.
197. Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, Treondle JF, Quigley CA, Chipman JJ, Crowe BJ, Ross JL, Cassorla FG, Blum WF, Cutler GB Jr, Baron J. Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3140-3148.
198. Albertsson-Wikland K, Aronson AS, Gustafsson J, Hagenas L, Ivarsson SA, Jonsson B, Kristrom B, Marcus C, Nilsson KO, Ritzen EM, Tuvemo T, Westphal O, Aman J. Dose-dependent effect of growth hormone on final height in children with short stature without growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4342-4350.
199. Deodati A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. *BMJ*. 2011;342:c7157.
200. Finkelstein BS, Imperiale TF, Speroff T, Marrero U, Radcliffe D, Cutler L. Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature: a metaanalysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;3:230-240.
201. Sotos JF, Tokar NJ. Growth hormone significantly increases the adult height of children with idiopathic short stature: comparison of subgroups and benefit. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2014;2014:15.
202. Ranke MB, Lindberg A, Price DA, Darendeliler F, Albertsson-Wikland K, Wilton P, Reiter EO. Age at growth hormone therapy start and first-year responsiveness to growth hormone are major determinants of height outcome in idiopathic short stature. *Horm Res*. 2007;68:53-62.
203. Bakker B, Frane J, Anhalt H, Lippe B, Rosenfeld RG. Height velocity targets from the national cooperative growth study for first-year growth hormone responses in short children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:352-357.
204. Wit JM, Rekers-Mombarg L, Cutler GB, Crowe B, Beck TJ, Roberts K, Gill A, Chaussain JL, Frisch H, Yturriaga R, Attanasio AF. Growth hormone (GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: evidence for a dose effect. *J Pediatr*. 2005;146:45-53.
205. Loche S, Cambiaso P, Setzu S, Carta D, Marini R, Borrelli P, Cappa M. Final height after growth hormone therapy in non-growthhormone-deficient children with short stature. *J Pediatr*. 1994;125:196-200.

206. Cohen P, Rogol AD, Weng W, Kappelgaard A, Rosenfeld RG, Germak J, The American Norditropin Study Group. Efficacy of IGF-based growth hormone (GH) dosing in nonGH-deficient (nonGHD) short stature children with low IGF-I is not related to basal IGF-I levels. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78:405-414.
207. Albertsson-Wikland K, Kristrom B, Jonsson B, Hochberg Z. Long-term response to GH therapy in short children with a delayed infancy-childhood transition (DICT). *Pediatr Res* 2011;69:504-510.
208. Kristrom B, Lundberg E, Jonsson B, Albertsson-Wikland K; study group. IGF-1 and growth response to adult height in a randomized GH treatment trial in short nonGH-deficient children. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2917-2924.
209. Bang P, Bjerknes R, Dahlgren J, Dunkel L, Gustafsson J, Juul A, Kristrom B, Tapanainen P, Aberg V. A comparison of different definitions of growth response in short prepubertal children treated with growth hormone. *Horm Res Paediatr* 2011;75:335-345.
210. Karlberg J, Fryer JG, Engstrom I, Karlberg P. Analysis of linear growth using a mathematical model. II. From 3 to 21 years of age. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1987;337:12-29.
211. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, Chernausek SD, Savage MO, Wit JM. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4210-4217.
212. Laron Z. Laron syndrome (primary growth hormone resistance or insensitivity): the personal experience. 1958-2003. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1031-1044.
213. Laron Z. Consequences of not treating children with Laron syndrome (primary growth hormone insensitivity). *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14(suppl 5):1243-1248; discussion. 1261-1262.
214. Laron Z, Lilos P, Klinger B. Growth curves for Laron syndrome. *Arch Dis Child* 1993;68:768-770.
215. Rosenbloom AL, Guevara-Aguirre J, Rosenfeld RG, Francke U. Growth hormone receptor deficiency in Ecuador. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4436-4443.
216. Backeljauw PF, Kuntze J, Frane J, Calikoglu AS, Chernausek SD. Adult and near-adult height in patients with severe insulin-like growth factor-I deficiency after long-term therapy with recombinant human insulinlike growth factor-I. *Horm Res Paediatr* 2013;80:47-56.
217. Laron Z. The essential role of IGF-I: lessons from the long-term study and treatment of children and adults with Laron syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4397-4404.
218. Shevah O, Laron Z. Genetic analysis of the pedigrees and molecular defects of the GH receptor gene in the Israeli cohort of patients with Laron syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006;3(suppl 3):489-497.
219. Woods KA, Clark AJ, Amselem S, Savage MO. Relationship between phenotype and genotype in growth hormone insensitivity syndrome. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88:158-162; discussion 163.
220. Goddard AD, Covelto R, Luoh SM, Clackson T, Attie KM, Gesundheit N, Rundle AC, Wells JA, Carlsson LM. Mutations of the growth hormone receptor in children with idiopathic short stature. The Growth Hormone Insensitivity Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1093-1098.
221. Attie KM, Julius JR, Stoppani C, Rundle AC. National Cooperative Growth Study substudy VI: the clinical utility of growth-hormone-binding protein, insulin-like growth factor I, and insulin-like growth factor-binding protein 3 measurements. *J Pediatr* 1997;131:S56-S60.
222. Blum WF, Cotterill AM, Postel-Vinay MC, Ranke MB, Savage MO, Wilton P. Improvement of diagnostic criteria in growth hormone insensitivity syndrome: solutions and pitfalls. Pharmacial Study Group on Insulinlike Growth Factor I Treatment in Growth Hormone Insensitivity Syndromes. *Acta Paediatr Suppl* 1994;399:117-124.
223. Schwarze CP, Wollmann HA, Binder G, Ranke MB. Short-term increments of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 predict the growth response to growth hormone (GH) therapy in GH-sensitive children. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88:200-208.
224. Jorge AA, Souza SC, Arnhold IJ, Mendonca BB. Poor reproducibility of IGF-I and IGF binding protein-3 generation test in children with short stature and normal coding region of the GH receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:469-472.
225. Selva KA, Buckway CK, Sexton G, Pratt KL, Tjoeng E, Guevara-Aguirre J, Rosenfeld RG. Reproducibility in patterns of IGF generation with special reference to idiopathic short stature. *Horm Res* 2003;60:237-246.
226. Buckway CK, Guevara-Aguirre J, Pratt KL, Burren CP, Rosenfeld RG. The IGF-I generation test revisited: a marker of GH sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5176-5183.
227. Savage MO. Phenotypes, investigation and treatment of primary IGF-1 deficiency. *Endocr Dev* 2013;24:138-149.
228. Wit JM, Kiess W, Mullis P. Genetic evaluation of short stature. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:1-17.
229. David A, Hwa V, Metherell LA, Netchine I, Camacho-Hubner C, Clark AJ, Rosenfeld RG, Savage MO. Evidence for a continuum of genetic, phenotypic, and biochemical abnormalities in children with growth hormone insensitivity. *Endocr Rev* 2011;32:472-497.
230. Rosenfeld RG, von Stein T. A database and website for molecular defects of the GH-IGF axis: www.growthgenetics.com. *Horm Res Paediatr* 2013;80:443-448.
231. Dauber A, Rosenfeld RG, Hirschhorn JN. Genetic evaluation of short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3080-3092.
232. Johnston LB, Savage MO. Partial growth hormone insensitivity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999;12(suppl 1):251-257.
233. Goddard AD, Dowd P, Chernausek S, Geffner M, Gertner J, Hintz R, Hopwood N, Kaplan S, Plotnick L, Rogol A, Rosenfeld R, Saenger P, Mauras N, Hershkopf R, Angulo M, Attie K. Partial growth-hormone insensitivity: the role of growth-hormone receptor mutations in idiopathic short stature. *J Pediatr* 1997;131:S51-S55.
234. Guevara-Aguirre J, Rosenbloom AL, Vasconez O, Martinez V, Gargosky SE, Allen L, Rosenfeld RG. Two-year treatment of growth hormone (GH) receptor deficiency with recombinant insulin-like growth factor I in 22 children: comparison of two dosage levels and to GH-treated GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:629-633.
235. Laron Z. Insulin-like growth factor 1 (IGF1): a growth hormone. *Mol Pathol* 2001;54:311-316.
236. Hunziker EB, Wagner J, Zapf J. Differential effects of insulin-like growth factor I and growth hormone on developmental stages of rat growth plate chondrocytes in vivo. *J Clin Invest* 1994;93:1078-1086.
237. Ranke MB, Wolfle J, Schnabel D, Bettendorf M. Treatment of dwarfism with recombinant human insulin-like growth factor-1. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:703-709.
238. Grimberg A. p53 and IGFBP-3: apoptosis and cancer protection. *Mol Genet Metab* 2000;70:85-98.
239. Besson A, Salemi S, Deladoey J, Vuissoz JM, Eble A, Bidlingmaier M, Burgi S, Honegger U, Fluck C, Mullis PE. Short stature caused by a biologically inactive mutant growth hormone (GH-C53S). *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2493-2499.
240. Kowarski AA, Schneider J, Ben-Galim E, Weldon VV, Daughaday WH. Growth failure with normal serum RIA-GH and low somatomedin activity: somatomedin restoration and growth acceleration after exogenous GH. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47:461-464.
241. Hogler W, Martin DD, Crabtree N, Nightingale P, Tomlinson J, Metherell L, Rosenfeld R, Hwa V, Rose S, Walker J, Shaw N, Barrett T, Frystyk J. IGFALS gene dosage effects on serum IGF-I and glucose metabolism, body composition, bone growth in length and width, and the pharmacokinetics of recombinant human IGF-I administration. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E703-E712.
242. Domene HM, Hwa V, Argente J, Wit JM, Camacho-Hubner C, Jasper HG, Pozo J, van Duyvenvoorde HA, Yakar S, Fofanova-Gambetti OV, Rosenfeld RG; International ALS Collaborative Group. Human acidlabile subunit deficiency: clinical, endocrine and metabolic consequences. *Horm Res* 2009;72:129-141.
243. Laron Z. Insulin-like growth factor-I treatment of children with Laron syndrome (primary growth hormone insensitivity). *Pediatr Endocrinol Rev* 2008;5:766-771.
244. Azcona C, Preece MA, Rose SJ, Fraser N, Rappaport R, Ranke MB, Savage MO. Growth response to rhIGF-I 80 microg/kg twice daily in children with growth hormone insensitivity syndrome: relationship to severity of clinical phenotype. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:787-792.
245. Grahnen A, Kastrup K, Heinrich U, Gournelen M, Preece MA, Vaccarello MA, Guevara-Aguirre J, Rosenfeld RG, Sietnieks A. Pharmacokinetics of recombinant human insulin-like growth factor I given subcutaneously to healthy volunteers and to patients with growth hormone receptor deficiency. *Acta Paediatr Suppl* 1993;82(suppl 391):9-13; discussion 14.
246. Laron Z. If one daily injection of IGF-I has the same growth-promoting effect as 2 injections per day, why continue to give two injections? *Pediatr Endocrinol Rev* 2013;10:277-279.
247. Guevara-Aguirre J, Rosenbloom AL, Guevara-Aguirre M, Saavedra J, Procel P. Recommended IGF-I dosage causes greater fat

- accumulation and osseous maturation than lower dosage and may compromise longterm growth effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:839-845.
248. Woods KA, Savage MO. Laron syndrome: typical and atypical forms. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1996;10:371-387.
249. Guevara-Aguirre J, Rosenbloom AL, Vaccarello MA, Fielder PJ, de IV, Diamond FB Jr, Rosenfeld RG. Growth hormone receptor deficiency (Laron syndrome): clinical and genetic characteristics. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1991;377:96-103.
250. Theunissen NC, Kamp GA, Koopman HM, Zwinderman KA, Vogels T, Wit JM. Quality of life and self-esteem in children treated for idiopathic short stature. *J Pediatr.* 2002;140:507-515.
251. Sandberg DE, Colsman M. Growth hormone treatment of short stature: status of the quality of life rationale. *Horm Res.* 2005;63:275-283.
252. Voss LD, Sandberg DE. The psychological burden of short stature: evidence against. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(suppl 1):S29-S33.
253. Chaplin JE, Kristrom B, Jonsson B, Hagglof B, Tuvemo T, Aronson AS, Dahlgren J, Albertsson-Wikland K. Improvements in behaviour and self-esteem following growth hormone treatment in short prepubertal children. *Horm Res Paediatr.* 2011;75:291-303.
254. Ross JL, Sandberg DE, Rose SR, Leschek EW, Baron J, Chipman JJ, Cassorla FG, Quigley CA, Crowe BJ, Roberts K, Cutler GB Jr. Psychological adaptation in children with idiopathic short stature treated with growth hormone or placebo. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4873-4878.
255. Christensen TL, Djurhuus CB, Clayton P, Christiansen JS. An evaluation of the relationship between adult height and health-related quality of life in the general UK population. *Clin Endocrinol.* 2007;67:407-412.
256. Gardner M, Boshart ML, Yeguez CE, Desai KM, Sandberg DE. Coming up short: risks of bias in assessing psychological outcomes in growth hormone therapy for short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:23-30.
257. Allen DB, Fost N: hGH for short stature: ethical issues raised by expanded access. *J Pediatr.* 2004;144:648-652.
258. Allen DB, Cuttler L. Clinical practice. Short stature in childhood-challenges and choices. *N Engl J Med.* 2013;368:1220-1228.
259. Gill DG: "Anything you can do, I can do bigger?": the ethics and equity of growth hormone for small normal children. *Arch Dis Child.* 2006;91:270-272.
260. Rosenbloom AL. Is there a role for recombinant insulin-like growth factor-I in the treatment of idiopathic short stature? *Lancet.* 2006;368:612-616.
261. Bullinger M, Quitmann J, Silva N, Rohenkohl A, Chaplin JE, DeBusk K, Mimoun E, Feigerlova E, Herdman M, Sanz D, Wollmann H, Pleil A, Power M. Cross-cultural equivalence of the patient and parent-reported quality of life in short stature youth (QoLISSY) questionnaire. *Horm Res Paediatr.* 2014;82:18-30.
262. Quitmann J, Rohenkohl A, Bullinger M, Chaplin JE, Herdman M, Sanz D, Mimoun E, Feigerlova E, DeBusk K, Power M, Wollmann H, Pleil A. Parental perception of health-related quality of life in children and adolescents with short stature: literature review and introduction of the parent-reported QoLISSY instrument. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013;11:147-160.
263. Silvers JB, Marinova D, Mercer MB, Connors A, Cuttler L. A national study of physician recommendations to initiate and discontinue growth hormone for short stature. *Pediatrics.* 2010;126:468-476.
264. Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski M, Burman P, Butler G, Chihara K, Christiansen J, Cianfarani S, Clayton P, Clemmons D, Cohen P, Darendeliler F, Deal C, Dunger D, Erfurth EM, Fuqua JS, Grimberg A, Haymond M, Higham C, Ho K, Hoffman AR, Hokken-Koelega A, Johannsson G, Juul A, Kopchick J, Lee P, Pollak M, Radovick S, Robison L, Rosenfeld R, Ross RJ, Savendahl L, Saenger P, Toft Sorensen H, Stochholm K, Strasburger C, Swerdlow A, Thorer M. GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. *Eur J Endocrinol.* 2016;174:P1-P9.
265. Backeljauw PF, Miller BS, Dutailly P, Houchard A, Lawson E, Hale DE, Reiner B, Sperling MA. Recombinant human growth hormone plus recombinant human insulinlike growth factor-1 coadministration therapy in short children with low insulin-like growth factor-1 and growth hormone sufficiency: results from a randomized, multicenter, open-label, parallel-group, active treatment-controlled trial. *Horm Res Paediatr.* 2015;83:268-279.
266. Hoybye C, Cohen P, Hoffman AR, Ross R, Biller BM, Christiansen JS, Growth Hormone Research Society. Status of long-acting-growth hormone preparations – 2015. *Growth Horm IGF Res.* 2015;25:201-206.
267. Christiansen JS, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BM, Boguszewski MC, Casanueva FF, Chanson P, Chatelain P, Choong CS, Clemmons DR, Cohen LE, Cohen P, Frystyk J, Grimberg A, Hasegawa Y, Haymond MW, Ho K, Hoffman AR, Holly JM, Horikawa R, Hoybye C, Jorgensen JO, Johannsson G, Juul A, Katznelson L, Kopchick JJ, Lee KO, Lee KW, Luo X, Melmed S, Miller BS, Misra M, Popovic V, Rosenfeld RG, Ross J, Ross RJ, Saenger P, Strasburger CJ, Thorer MO, Werner H, Yuen K. Growth Hormone Research Society perspective on the development of long-acting growth hormone preparations. *Eur J Endocrinol.* 2016;174:C1-C8.
268. Wit JM, Oostdijk W. Novel approaches to short stature therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29:353-366.