

Низькорослість: удосконалення діагностики та вибір оптимальної тактики лікування



О.В. Большова¹, О.Я. Самсон²,
Н.А. Спринчук¹, О.А. Вишнеvsька¹,
Н.М. Музь¹, І.В. Лукашук¹, В.Г. Пахомова¹,
Т.О. Ткачова¹

¹ ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», Київ

² Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

Мета роботи — визначити алгоритм діагностики та лікування хворих із низькорослістю з урахуванням індивідуальних особливостей клінічного перебігу захворювання та аутологічних і гормональних показників.

Матеріали та методи. Обстежено 41 пацієнта з ідіопатичною низькорослістю віком від 4 до 18 років (17 дітей препубертатного віку і 24 — у період пубертату); 65 пацієнтів (середній вік $(8,13 \pm 1,23)$ року) з ознаками внутрішньоутробної затримки росту і 32 молодих дорослих віком 19—23 роки із соматотропною недостатністю, що виникла в дитинстві.

В усіх хворих визначали вміст гормону росту (ГР) (базальний рівень і пік викиду на тлі фармакологічних тестів з інсуліном/клонідином) та рівень інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) радіоімунологічним методом за допомогою стандартних наборів Ігма (Immunotech, Чехія). Перед початком лікування препаратами рекомбінантного ГР проводили тест генерації ІФР-1 в один або у два етапи. У молодих дорослих із соматотропною недостатністю досліджували рівень С-реактивного пептиду, аполіпопротеїнів А1 і В високочутливим імунотурбідиметричним методом у плазмі крові перед та на тлі лікування препаратами рекомбінантного ГР.

Результати та обговорення. Результати тесту генерації ІФР-1 були відправними при прийнятті рішення про початкову дозу препаратів рекомбінантного ГР. Дітям препубертатного віку препарати призначали 0,033 мг/кг на добу, а дітям пубертатного віку або з незадовільною динамікою росту — 0,05 мг/кг на добу. На тлі терапії препаратами рекомбінантного ГР відзначали достовірне збільшення рівня ІФР-1 у плазмі крові. Тривалий дефіцит ендогенного ГР у молодих дорослих асоціюється з достовірним підвищенням рівня С-реактивного білка та дисбалансом аполіпопротеїнів А1 і В у плазмі крові.

Висновки. Для пацієнтів з низькорослістю внаслідок затримки внутрішньоутробного розвитку терапія препаратами рекомбінантного ГР ефективна з метою корекції росту; у молодих дорослих із соматотропною недостатністю така терапія сприяє зниженню серцево-судинного ризику.

Ключові слова: низькорослість, діагностика, лікування, тест генерації інсуліноподібного фактора росту-1, цинку сульфат, аналог люліберину, С-реактивний білок, аполіпопротеїни А1, В.

Низькорослість, за якої зріст більше ніж на два стандартних відхилення (SD) відстає від відповідного середнього росту для певного віку і статі, без ознак системного ендокринного захворювання, за відсутності розладів харчування або хромосомних аномалій, за умов нормальної довжини та маси тіла при народженні, вважається ідіопатичною низькорослістю (ІН) [27]. Причина захворювання залишається невстановленою у 60—80 % пацієнтів, унаслідок чого до ІН можуть бути зараховані клінічні випадки низько-

рослості з різним етіопатогенезом, прогнозом росту та поліморфізмом клінічної симптоматики [21, 38]. Це зумовлює низку проблем під час діагностики та обрання адекватних методів лікування й моніторингу пацієнтів з діагнозом «ідіопатична низькорослість» [19, 25]. Згідно з Міжнародним консенсусом з діагностики й тактики спостереження за хворими з ІН, виокремлюють дві основні її форми — сімейну та не сімейну; у межах кожної з них є діти зі своєчасним або затриманим статевим розвитком [13].

Стаття надійшла до редакції 12 травня 2016 р.

Большова Олена Василівна, д. мед. н., проф., керівник відділу дитячої ендокринної патології
04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 69
E-mail: evbolshova@gmail.com

Етіологія і патогенез ІН до сьогодні залишаються нез'ясованими. Велику увагу в цьому зв'язку приділяють генетичним чинникам [39]. Так, виявлено поодинокі випадки точкових мутацій або делеція SHOX (short stature homeobox — containing gene) у псевдоавтосомній ділянці однієї зі статевих хромосом (Хр22 та Yp11,3) [7]. Встановлено, що більшість пацієнтів з ІН мають дефіцит інсуліноподібного фактора росту (ІФР-1) різного ступеня [34]; у деяких дітей з ІН у плазмі крові визначають низьку концентрацію білка, що зв'язує гормон росту (ГР-ЗБ), яка асоціюється з низькими показниками ІФР-1 [17].

Вважають, що ІН може бути пов'язана з частковою нечутливістю до гормону росту (ГР) внаслідок мутації в гені рецептора ГР (GHR) у дітей з ІН. Зниження чутливості до ГР може бути різного ступеня виразності — від помірної при ІН до дуже значної при синдромі Laron [24]. Т. Edouard та співавт. (2009) встановили наявність дефіциту ІФР-1 у 0,8 % препубертатних дітей з низьким зростом, а R. Teissier та співавт. (2014) — у 2,5 % дітей з ІН [15, 37].

Мутації в ділянці гена рецептора ГР, який кодує позаклітинний домен рецептора, були виявлені у 4 із 14 дітей з низькорослістю [18]. Молекулярний аналіз показав наявність мутацій у ділянці гена рецептора ГР у 15,5 % дітей з ІН, 22,9 % мали зниження рівня ІФР-1 у крові менше «мінус 2 SD», а у 53,5 % встановлено відповідь ІФР-1 під час проведення тесту генерації ІФР-1 нижче 40 % (0–38 %) [16].

Окрім відомих причин нечутливості до ГР (дефекти рецептора ГР, сигнального перетворювача та активатора транскрипції 5B-STAT5B, кислотолабільної субодиниці IGFALS, ІФР-1), на сьогодні встановлені й інші генетичні порушення, що спостерігаються при ІН. Різноманітні гетерозиготні дефекти рецептора ІФР-1 — відносно часта причина пренатальної та постнатальної затримки росту [40]. Моногенні випадки низькорослості, асоційовані з низьким рівнем ІФР-1 у плазмі крові та з нормальним/високим рівнем ГР, зумовлені дефектами гена ГР (біологічно неактивний ГР), рецепторів греліну, рецепторів ГР тощо [33]. Гетерозиготний дефект гена рецептора ГР не загальний для виникнення ІН. Однак описані деякі із цих мутацій, що можуть стати причиною часткової нечутливості до ГР; водночас наявність гетерозигот не завжди асоціюється з низькорослістю. Гетерозиготні мутації гена рецептора ГР визначають у 5–58 % дітей з ІН. Так, молекулярний аналіз гена рецептора ГР показав наявність змін послідовності у 19 (58 %) із 33 пацієнтів з ІН. У той же час аналогічні зміни були знайдені і в членів їхніх родин з нормальним ростом, і в групі контролю [18]. Подальший розвиток і впровадження методів молекулярної генетики дасть змогу встановити причини розвитку ІН.

Діагностика ІН головним чином базується на визначенні ауксологічних критеріїв та виключенні

інших патологічних станів. Обов'язково враховують спадковість, з'ясовують особливості статевого і фізичного розвитку членів родини першого та другого ступеня родинності, розраховують цільовий (середній батьківський) і прогнозований кінцевий зріст (КЗ). Для пацієнтів з ІН характерна гетерогенність як генотипу, так і фенотипу; під час гормонального обстеження визначають низькорослість на тлі низьких рівнів ІФР-1 і білка, що його зв'язує (ІФР-ЗБ-3), та нормального/високого піку викиду ГР при проведенні стимуляційних тестів.

Різноманітність клінічних виявів і генетичних знахідок у пацієнтів з ІН викликає деякі проблеми з вибором стратегії лікування і спостереження за такими дітьми. Під час обстеження дітей з уповільненою швидкістю росту та низьким рівнем ІФР-1 на тлі нормальних/високих показників стимульованого рівня ГР рекомендовано проведення тесту генерації ІФР-1. Стандартний тест проводять шляхом уведення препарату рекомбінантного гормону росту (рГР) в дозі 0,033 мг/кг/добу чотири доби поспіль; рівень ІФР-1 і ІФР-ЗБ-3 визначають на нульову і на четверту добу тесту [9]. Тест генерації ІФР-1 вважають ефективним тестом *in vivo* для визначення класичної нечутливості до ГР, однак, безумовно, він потребує подальшої модифікації з метою діагностики низькорослості, пов'язаної з помірною/частковою нечутливістю до ГР [31]. Проспективні дослідження підтверджують доцільність проведення тесту генерації ІФР-1 під час ідентифікації дітей з низькорослістю з можливою нечутливістю до ГР. Індивідуально пацієнти мають низький рівень базального ІФР-1 та/або ІФР-ЗБ-3 і низьку відповідь під час тесту генерації, що при асоціації з високим піком ГР унаслідок провокації вказує на часткову нечутливість до ГР [14]. Крім того, характер відповіді ІФР-1 під час проведення тесту може бути предиктором ефективності терапії рГР та визначення групи пацієнтів, які потребують лікування рекомбінантним ІФР-1 (рІФР-1) [28, 33, 32]. Терапію препаратами рГР широко застосовують у педіатричній практиці; так, з 2003 р. Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (FDA, США) затвердило можливість лікування дітей з ІН препаратами рГР у дозі 0,30–0,37 мг/кг на тиждень з можливим підвищенням дози до 50 мкг/кг/добу за недостатньої ефективності, однак на сьогодні відсутні єдині моніторингові алгоритми діагностики, ефективності та безпечності тривалого лікування таких пацієнтів дозами понад 50 мкг/кг/добу [12, 13]. Задовільну відповідь на терапію рГР мають не всі діти з ІН, тільки 40 % з них досягають цільового зросту [34]. Дослідження рівня ІФР-1 (разом з ауксологічними показниками) в динаміці обстеження та лікування дає змогу визначити оптимальну й безпечну дозу препарату рГР, досягти цільового зросту, уникнути передозу-

вання (з теоретичним ризиком малігнізації) або заниження дози рГР (з потенційним ризиком серцево-судинних захворювань) [24].

Рішення про початок лікування та його вектор потребує ретельного обстеження пацієнта й оцінки можливої ефективності лікування.

Мета роботи — визначити алгоритм діагностики та лікування хворих на низькорослість з урахуванням індивідуальних особливостей клінічного перебігу захворювання та ауksологічних і гормональних показників.

Матеріали та методи

Обстежено 41 пацієнта з ІН (24 хлопчики і 17 дівчаток) віком від 4 до 18 років (17 дітей препубертатного віку та 24 — у періоді пубертату). Окремі групи сформували 65 пацієнтів (середній вік $(8,13 \pm 1,23)$ року) з ознаками внутрішньоутробної затримки росту і 32 молодих дорослих віком 19–23 роки із соматотропною недостатністю, що виникла в дитинстві.

Перед початком обстеження та лікування у всіх пацієнтів/їхніх батьків отримали інформовану згоду. Усі хворі звернулися зі скаргами на недостатній зріст і незадовільну швидкість росту протягом останніх років. Відставання у рості стало помітним у період від 3 до 8 років.

До звернення в клініку пацієнти не приймали препаратів рГР або інших гормональних препаратів.

Більшість із 41 хворого з ІН мали нормальну масу та довжину тіла при народженні. Ознак генетичної або тяжкої соматичної патології не встановлено. Обтяжену спадковість щодо низькорослості мали 27 хворих (65,8%), серед них 17 осіб мали одного з батьків із затримкою статевого розвитку в анамнезі.

Під час огляду хворих звертали увагу на особливості будови тіла, наявність стигм ембріогенезу, стан волосся, шкіри та внутрішніх органів. Для вивчення показників фізичного розвитку використовували антропометричні методи (зріст вимірювали за допомогою стадіометра Sistem Dr. Keller J.; масу тіла (MT) — за допомогою електронних ваг; коефіцієнт стандартного відхилення (SDS) для зросту визначали за формулою:

$$SDS = X - X_1 / SD,$$

де X — зріст пацієнта, X_1 — середній зріст для хронологічного віку і статі, SD — стандартне відхилення для хронологічного віку і статі; швидкість росту визначали методом перцентильних кривих; обчислювали індекс маси тіла (ІМТ)). Прогнозований (генетичний) зріст розраховували за формулами:

для хлопчиків — $(\text{зріст батька} + \text{зріст матері} + 13) / 2$ (см);

для дівчаток — $(\text{зріст батька} + \text{зріст матері} - 13) / 2$ (см).

У середньому прогнозований зріст коливається в таких межах: середній зріст батьків ± 8 см.

Для розрахунку КЗ використовували таблиці N. Bayley, S. Pinneau, для визначення кісткового віку (КВ) — атлас W.W. Greulich, S.P. Pyle (1993).

ІМТ визначали за формулою: $IMT = m/p^2$,

де m — маса тіла в кг, p — зріст у метрах. Результати оцінювали за даними перцентильних номограм для цієї статі та середнього хронологічного віку.

Статевий розвиток оцінювали за J.M. Tanner (1962).

В усіх хворих визначали вміст ГР (базальний рівень та пік викиду на тлі фармакологічних тестів з інсуліном/клонідином). За норму стимульованої секреції ГР при стандартних пробах вважали рівень 10 нг/мл і вище. Перед початком лікування препаратами рГР проводили тест генерації ІФР-1 в один або у два етапи. Необхідно зазначити, що проведення цього тесту також доцільне у хворих з низькорослістю, асоційованою із затримкою внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР), синдромом біологічно неактивного ГР (СБНГР) та синдромом рецепторної нечутливості до ГР, яких на першому етапі диференційної діагностики можна зарахувати до групи дітей з ІН. Для хворих із СБНГР характерне зниження фізичних показників (зросту) при народженні, підвищення рівня ГР (базальний і стимульовані) та зниження рівня ІФР-1. Крім цього, під час проведення тесту в пацієнтів із СБНГР спостерігається максимальний викид уже на першому етапі тесту.

Під час тесту на стимуляцію ІФР-1 призначали препарат рГР чотири доби поспіль у дозі 0,033 мг/кг/добу підшкірно, один раз на добу. За необхідності пробу продовжували (рис. 1).

Результати тесту ми використовували для визначення доцільності та ефективності терапії препаратами рГР. Збільшення рівня ІФР-1 більше ніж у 1,5–2 рази розцінювали як позитивний результат (лікування рГР має бути ефективним), менше ніж у 1,5 разу — як негативний (лікування рГР, імовірно, буде малоефективним).

Лікування передбачає безперервну й постійну оцінку ефективності й безпеки, а також можливість зміни терапії, стратегії чи припинення терапії у випадку незадовільної ростової відповіді, коли хворий досягає очікуваного росту або в разі відмови від лікування. Під час лікування низькорослості використовували всі доступні засоби: харчування, збагачене білками, вітамінотерапію з додаванням мікроелементів (йод, цинк, кальцій). Доведено, що додавання цинку до раціону харчування позитивно впливає на лінійний ріст дитини, дефіцит цинку виявляють у більшості хворих із низькорослістю [2, 3, 5]. Препарати, що містять цинк (цинку сульфат) рекомендовано дітям незалежно від ступеня відставання у рості, віку та статі. Дози цинку сульфату становили: для дітей від 4 до 10 років — 124 мг/добу, від 10 до 18 років — 248–372 мг/добу. Доцільне комбіноване застосування препаратів рГР і цинку сульфату, що суттєво пришвидшує ріст пацієнтів.

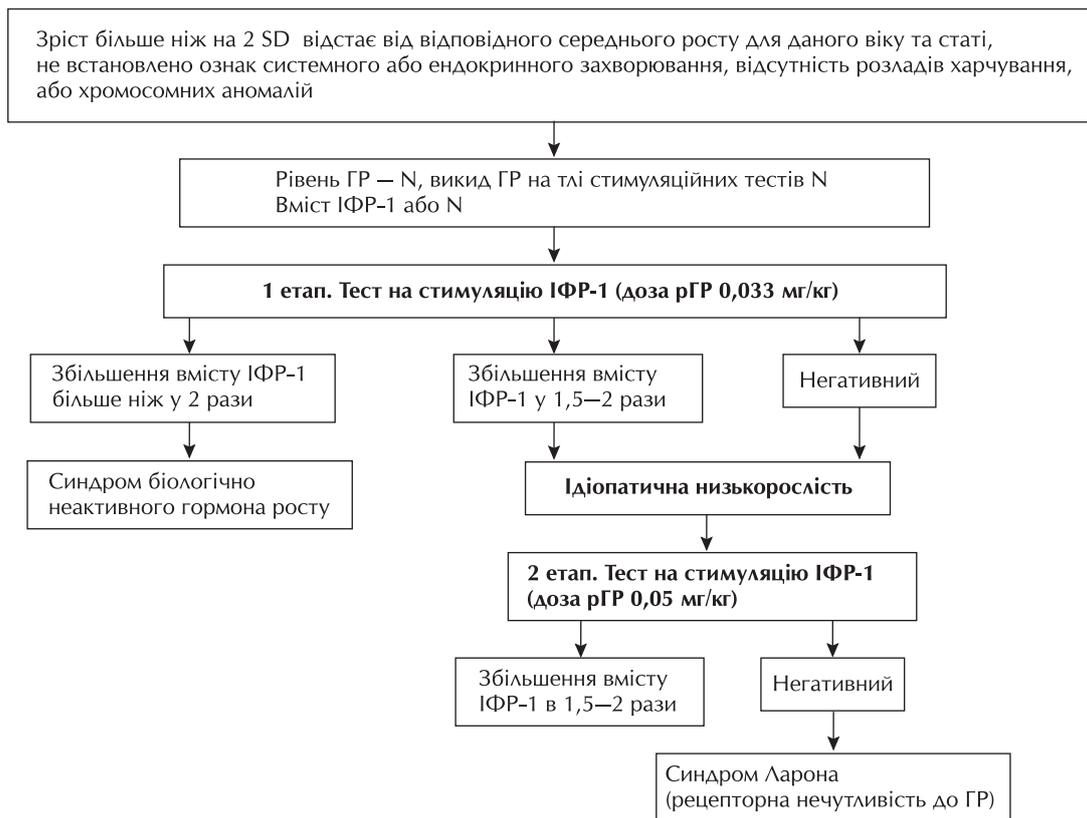


Рис. 1. Диференційна діагностика низькорослості за тестом генерації ІФР-1

Доза рГР при ІН становила від 0,033 мг/кг на добу до 0,05 мг/кг на добу. Препарат рГР вводили підшкірно, щодня перед сном, за допомогою мультидозових шприц-ручок. Термін лікування рГР у хворих коливався від 6 міс до 2 років.

У 10 пацієнтів (8 хлопчиків і 2 дівчинки) з ознаками початку статевого розвитку для його гальмування використовували аналог люліберину (аЛГ-РГ, трипторелін) — найсучасніший засіб гальмування гонадотропінзалежного статевого розвитку. Показаннями для застосування цього препарату був незадовільний прогноз КЗ при досягненні кісткового віку до 12 років — у дівчаток та до 13 років — у хлопчиків. Алергійних реакцій, побічних дій під час лікування не відмічали.

Для вибору адекватної тактики лікування враховували наявність обтяженої спадковості та незадовільного прогнозованого КЗ, вік хворого, ступінь відставання в рості, наявність затримки статевого дозрівання, відставання КВ від хронологічного.

При задовільному прогнозі КЗ у хворих у віці більше 7 років без обтяженої спадковості, з відставанням у рості від мінус 1,5 SD до мінус 2 SD та відставанням КВ від паспортного на 1,5–2 роки призначали полівітамінні препарати в поєднанні з препаратами цинку відповідно до вікових доз.

У випадках наявності обтяженої спадковості та незадовільного прогнозу КЗ, віку хворого від 7 років із відставанням у рості від мінус 2 SD і біль-

ше, при відставанні КВ від паспортного ≥ 2 роки призначали полівітамінні препарати в комбінації з мікроелементами та препарати рГР. Препарати рГР призначали в дозі 0,033 мг/кг підшкірно один раз на добу у вечірні години, щодня, протягом тривалого часу. Припускається, що в більшості дітей з ІН знижена чутливість до власного ГР, яку можна ліквідувати додаванням екзогенного ГР в замісних дозах.

Дітям препубертатного віку призначали рГР 0,033 мг/кг на добу, а дітям пубертатного віку або з незадовільною динамікою росту — 0,05 мг/кг на добу. Результати тесту генерації ІФР-1 були відправними при прийнятті рішення про початкову дозу рГР.

Лабораторні дослідження здійснювали в акредитованих лабораторіях ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» (атестат акредитації № 602485 від 14.07.2011 р.).

Гормональне обстеження передбачало визначення базального і стимульованого рівнів ГР у плазмі крові радіоімунологічним методом за допомогою стандартних наборів, визначення рівнів ІФР-1 у плазмі крові радіоімунологічним методом за допомогою стандартних наборів Irma (Immunotech, Чехія). Рівень С-реактивного білка в плазмі крові визначали високочутливим латекс-турбідиметричним методом (аналізатор і тест-система Cobas 6000 (с501 модуль); Roche Diagnostics (Швейцарія) з

межами визначення 0,1 – 16160 мг/л); рівень аполіпопротеїнів А1 та В у плазмі крові – високочутливим імунотурбідиметричним методом перед та на тлі лікування препаратами рГР.

Статистичний аналіз здійснювали за допомогою програми Microsoft Excel на комп'ютері Pentium 4 з використанням t-критерію Стьюдента та визначенням показника вірогідності різниці «р». Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Завдяки результатам обстеження з'ясували, що затримка росту 41 хворого з ІН на момент обстеження становила від мінус 1,8 SD до мінус 3,0 SD, дефіцит МТ – пропорційний затримці росту – від мінус 1,5 SD до мінус 2,8 SD. ІМТ становив від 19,5 до 21 кг/м². Швидкість росту за попередні роки становила від 1 до 4 см на рік. Ознаки статевого дозрівання були відсутніми у 17 хворих пре-пубертатного віку. Серед пацієнтів пубертатного віку у 18 встановлено другу стадію, у 6 – третю стадію статевого розвитку за J.M. Tanner. Серед цих пацієнтів пубертатного віку в 14 виявлено затримку початку статевого розвитку на 2–3 роки.

Визначення КВ показало, що у 23 хворих відставання КВ від хронологічного становило більше 2 років, у 18 пацієнтів КВ збігався з біологічним або відставав на 1,5 року. Під час визначення стану щитоподібної залози не виявлено ознак гіпо- або гіпертиреозу. Вміст тиреоїдних гормонів і тиреотропного гормону – у межах нормативних значень у всіх обстежених.

Для визначення впливу наявної затримки росту хворого на КЗ розраховували цільовий і прогнозований зріст. Розрахунок середнього очікуваного (цільового) і прогнозованого зросту у хлопчиків (без обтяженої спадковості – (175,95 ± 0,95) см і (164,56 ± 3,98) см ($p < 0,05$), з обтяженою спадковістю – (167,79 ± 1,33) см і (158,13 ± 1,71) см ($p < 0,05$)) виявив значний розрив між цими показниками. У дівчаток обох груп ці показники не мали вірогідних відмінностей. Дівчатка з обтяженою спадковістю мали гірший прогноз КЗ – (154,93 ± 1,71) см і (154,15 ± 2,71) см, ніж дівчатка без обтяженої спадковості – (166,25 ± 8,75) см і (164,25 ± 15,25) см.

Не встановлено розбіжностей у базальному рівні ГР у хворих на ІН та у здорових дітей – ((0,76 ± 0,16) і (1,6 ± 0,4) нг/мл відповідно). Викид ГР на стимуляцію клонідином був вірогідно нижчим у хворих з ІН – (13,51 ± 1,12) нг/мл ($p < 0,01$) порівняно з (21,8 ± 1,6) нг/мл у здорових осіб, проте він був вищим за діагностичну межу 10 нг/мл, яку ми використовували як діагностичний критерій при оцінці стимуляційного викиду.

Рівень ІФР-1 у плазмі крові хворих з ІН перебував на нижній межі норми або досягав середнього значення відповідної норми – (190,99 ± 28,92) нг/мл.

Тест на генерацію ІФР-1 дає змогу не лише підтвердити діагноз ІН, а й визначити подальшу тактику лікування та прогнозувати ефективність такого лікування.

У 17 хворих з ІН пре- і пубертатного віку проводили тест на стимуляцію ІФР-1. Під час проведення тесту зростання вмісту ІФР-1 у 2 і більше рази відмічено у 4 хворих; збільшення рівня ІФР-1 до 2-х разів – у 7 хворих; вміст ІФР-1 після проби залишався незмінним або з незначним підвищенням у 6 хворих (цей факт може свідчити про часткову втрату рецепторної чутливості до ГР). Другим етапом було проведення тесту з рГР у дозі 0,05 мг/кг у 6 хворих без викиду ІФР-1 на першому етапі дослідження. Наприкінці другого етапу тесту при введенні рГР в дозі 0,05 мг/кг отримано підвищення рівня ІФР-1 у 1,5 і більше рази.

Для порівняння отриманих результатів наводимо дані про застосування цього тесту у хворих з низькорослістю іншого генезу – унаслідок соматотропної недостатності. Під час проведення тесту на генерацію ІФР-1 у молодих дорослих (32 особи) віком 19–23 років з низькорослістю з дитинства встановлено достатню відповідь рівня ІФР-1 на введення рГР в дозі 0,033 мг/кг на добу (збільшення у 2 і більше рази), що дало підстави припустити доцільність застосування препаратів рГР у пацієнтів цієї групи. Необхідно наголосити, що в цій віковій категорії ріст-стимуляційний ефект – не головне завдання терапії; на момент обстеження більшість хворих цієї групи мали КВ 15 і більше років. Показники зросту були від 138 до 174 см, ІМТ – від 19,2 до 33,3 кг/м². Однак клініко-лабораторне дослідження показало у хворих 19–23 років суттєві зміни показників ліпідного стану, а саме: високий рівень ліпопротеїнів низької щільності і знижений рівень ліпопротеїнів високої щільності, порушення співвідношення АроА-1/АроВ, високий рівень С-реактивного білка, які визнані як чинники ризику серцево-судинних захворювань [1, 10, 23]. Призначення препаратів рГР молодим дорослим із соматотропною недостатністю в дозі 0,03–0,06 мг/кг на зумовлювало вірогідне зниження рівня С-реактивного білка ($p < 0,001$) і сприяло нормалізації співвідношення аполіпопротеїнів А1/В.

Ще одним приводом для використання тесту на генерацію ІФР-1 було його застосування у хворих на ЗВУР. Під нашим наглядом перебувало 65 пацієнтів віком (8,13 ± 1,23) року з ознаками ЗВУР; у 21 дитини встановили суттєво знижені показники нічної і стимульованої секреції ГР (відповідно $p < 0,001$ і $p < 0,01$) та знижений рівень ІФР-1 порівняно з нормативними показниками ($p < 0,01$) в крові, що дало змогу під час індивідуального аналізу цих показників діагностувати різні форми затримки росту. Так, згідно з діагностичними критеріями у 8 хворих встановлено повну ізольовану соматотропну недостатність, а в 14 – часткову. Під час індивідуального аналізу секреції ГР та ІФР-1 у хворих, які не мали

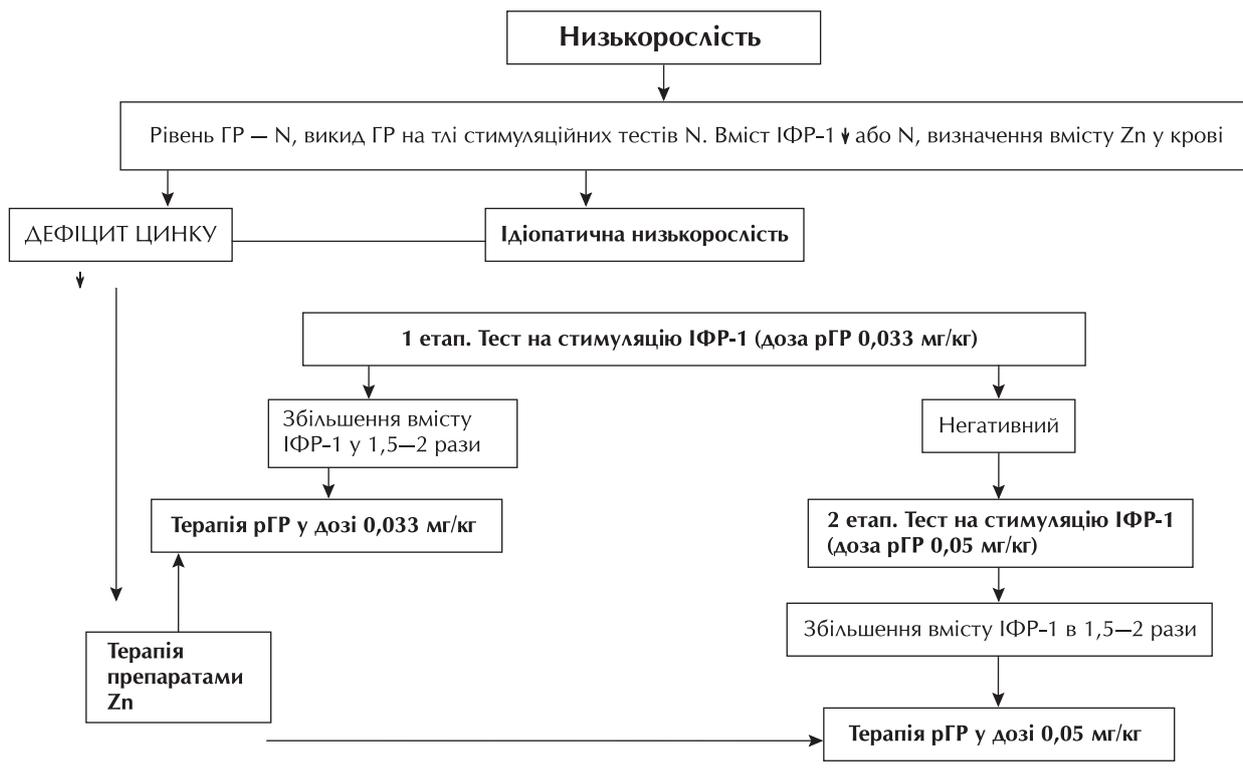


Рис. 2. Алгоритм лікування хворих з ідіопатичною низькорослістю

дефіциту ГР, з'ясувалося, що у 8 дітей вміст ІФР-1 був зниженим, а в 19 — перебував на нижній межі вікової норми. Доцільність призначення лікування препаратами рГР та ймовірну ефективність визначали також за допомогою тесту генерації ІФР-1. У разі позитивного результату тесту призначали тривале лікування препаратами рГР з розрахунку від 0,03 мг/кг на добу із задовільним ефектом.

У переважній більшості випадків діти, які страждають від ЗВУР, мають нормальну секрецію ГР, нормальний або знижений рівень ІФР-1 та ІФР-3Б-3. Припускають, що низькорослість у таких хворих зумовлена зниженням чутливості до ГР [29, 30]. Однак у частини дітей можуть спостерігатися порушення в системі ГР/ІФР-1/ІФР-3Б-3 (патологічна секреція ГР, порушення її добового ритму, зниження рівнів інсуліноподібних ростових факторів). Наразі вивчають можливість участі мутації або поліморфізму генів ІФР-1 та генів рецептора ІФР-1 у патогенезі ЗВУР [20, 40].

Останніх 10 років у літературі досить активно обговорюють питання покращення КЗ в дітей, хворих на ІН. З'явилися дані, що на тлі лікування рГР такі хворі можуть мати достатній ростовий ефект протягом перших місяців лікування, проте внаслідок раннього пубертату та прискореного диференціювання скелета КЗ таких хворих залишається незадовільним.

На тлі терапії рГР відзначалося достовірне збільшення рівня ІФР-1 у плазмі крові. При цьому середній рівень ІФР-1 протягом усього

курсу лікування перебував у межах нормальних значень. Не знайдено залежності між ступенем збільшення рівня ІФР-1 і дозою рГР, хоча середні показники SDS ІФР-1 у дітей, які отримували рГР в дозі 0,05 мг/кг на добу, були дещо більшими (статистично незначуще).

Максимальний ростовий ефект спостерігався у хворих препубертатного та пубертатного віку, які отримували препарати рГР в комбінації з препаратами цинку. Ми довели, що додавання препаратів цинку в комплексне лікування (з препаратами рГР) дітей з низькорослістю вірогідно прискорює швидкість росту дитини. Крім того, виявлено вірогідне зростання рівня ІФР-1 через 6 місяців лікування рГР — як у групі дітей, які отримували тільки терапію рГР, так і в групі дітей, які отримували комбіновану терапію (рГР і препарати цинку) ($p < 0,001$). Аналогічні зміни спостерігалися і під час аналізу ступеня відставання SD-ІФР-1: вірогідне зменшення ступеня відставання SD-ІФР-1 після лікування і вірогідно більш виражене відставання цього показника в групі дітей, які отримували комбіновану терапію.

Лікування препаратами рГР в дозах 0,033—0,05 мг/кг на добу безпечно й супроводжувалося підвищенням швидкості росту в переважній більшості дітей. Нормалізацію ростових показників уже через 2 роки лікування ми спостерігали у 7 із 41 дитини з ІН; у 14 із 65 пацієнтів з ознаками ЗВУР. У молодих дорослих ми не виявили суттєвих змін показників росту, хоча у 5 (які мали КВ 15 років) з

32 осіб визначили прибавку в рості 0,5–1,0 см за весь термін терапії. Головним чином зміни спостерігалися з боку показників ліпідного обміну, рівня С-пептиду, стану серцево-судинної системи, працездатності та психологічного стану пацієнтів.

Наші спостереження узгоджуються з результатами Z. Şıklag та співавт. (2015), які показали, що тривале лікування препаратами рГР значно знижує ступінь відставання в рості (з мінус $(3,16 \pm 0,46)$ SDS до мінус $(1,9 \pm 0,66)$ SDS), а 40 % дітей з ІН можуть досягнути цільового зросту [34]. На сьогодні показано ефективність і безпечність лікування препаратами рГР як при соматотропній недостатності, так і при низькорослості на тлі нормосоматотропінемії [26]. K. Albertsson-Wikland та співавт. (2008) після тривалого спостереження за значною групою дітей з ІН відзначили високу ефективність рГР у досягненні КЗ пацієнтів: середня прибавка в рості становила 8 см ($1,3$ SDS) порівняно з нелікованими дітьми ($0,2$ SDS), однак автори спостерігали значний діапазон індивідуальних значень – від відсутності збільшення КЗ до 3 SDS [6].

Залишається дискусійним питання дозового режиму препаратів рГР. Так, J.F. Sotos і N.J. Tokar (2014) встановили, що діти з ІН, які отримували рГР в дозі $(0,32 \pm 0,03)$ мг/кг на тиждень, досягали цільового росту, і кращий результат спостерігали при несімейній формі ІН [35]. Результати багаточислового відкритого дворічного дослідження показали, що пацієнти з ІН з відставанням 2 SDS потребують більшої дози рГР, ніж пацієнти з дефіцитом ГР (у середньому 119 і 65 мкг/кг на добу відповідно), що свідчить про наявність часткової нечутливості до ГР у пацієнтів з ІН, яка маніфестує протягом лікування високими дозами рГР [11].

За даними нашої клініки, пацієнти з ІН становлять 26,6 % серед усіх пацієнтів з низькорослістю (серед них 58,5 % хлопчиків) [4]. Дослідники запропонували кілька варіантів проведення тесту генерації ІФР-1 для виявлення пацієнтів із частковою нечутливістю до ГР, оскільки вважають, що стандартний тест не завжди дає змогу виявити часткову нечутливість до ГР. J.C. Blair та співавт. (2004) разом зі стандартною дозою рГР ($0,033$ мг/кг на добу) рекомендують застосовувати низьку дозу рГР ($0,011$ мг/кг на добу) з визначенням рівнів ІФР-1 та ІФР-3Б-3 до введення рГР та через 12, 36 і 84 години [8]. J. Smuczynska та співавт. (2013) вважають, що суттєве підвищення не тільки концентрації ІФР-1 на тлі тесту генерації, а й співвідношення ІФР-1/ІФР-3Б-3 вказує на ефективність подальшої терапії рГР [36].

З метою визначення тактики лікування ми проводили тест генерації ІФР-1 у два етапи, що дало змогу виявити пацієнтів із частковою нечутливістю до ГР та визначити оптимальну дозу препарату рГР. На першому етапі доза рГР становила $0,033$ мг/кг на добу, за відсутності достатньої відповіді ІФР-1 дозу препарату збільшували до

$0,05$ мг/кг на добу. Це узгоджується з думкою, що діти з частковою нечутливістю до ГР потребують вищої дози рГР для ефективного лікування – $0,053$ – $0,067$ мг/кг на добу [6, 13]. Питання щодо наявності часткової нечутливості до ГР у дітей з ознаками ЗВУР та, відповідно, стратегії лікування таких пацієнтів залишається дискусійним.

Застосування аЛГ-РГ дає змогу призупинити пубертат шляхом гальмування викиду лютеїнізувального (ЛГ) та фолікулостимулювального (ФСГ) гормонів, унаслідок чого знижується рівень статевих гормонів, а саме – естрогенів, уповільнюється час закриття епіфізарних щілин. Раніше ми показали доцільність використання аЛГ-РГ у пацієнтів із низькорослістю та незадовільним прогнозом щодо КЗ [5].

У випадках незадовільного прогнозу щодо КЗ, віку хворого від 12 років із відставанням у рості від мінус 2 SD та відставанням КВ від паспортного 2 і більше років, з ознаками початку пубертатного розвитку незалежно від спадковості призначали препарати рГР у дозі $0,05$ мг/кг на добу та аЛГ-РГ у комбінації із цинк-умісними препаратами (швидкість росту сягала 10 см на рік). Такі показники були отримані протягом першого року лікування. Протягом другого року лікування темпи росту були нижчими за попередні. У хворих, які отримували комбіноване лікування препаратами рГР та аЛГ-РГ, КВ прогресував повільніше на тлі лікування порівняно із хворими, які не отримували аЛГ-РГ.

У ході спостереження було виявлено, що головні чинники, які визначають ростовий ефект лікування, це вік початку терапії і доза рГР. Лікування в дітей, які отримували вищу дозу ГР ($0,05$ мг/кг на добу), було найефективнішим. Однак через значну гетерогенність клінічних і гормональних характеристик ІН отримані відмінності між групами (сімейна і несімейна форми) були не завжди достовірними. В обох групах спостерігався великий діапазон ростової відповіді на лікування (від високої ефективності до повної нечутливості) незалежно від отриманої дози препарату. Вік початку лікування виявився дуже важливим прогностичним чинником у плані корекції росту.

Висновки

1. Як додатковий діагностичний критерій ідіопатичної низькорослості можна використовувати тест генерації інсуліноподібного фактора росту-1 у відповідь на введення рекомбінантного гормону росту (у двох дозових рівнях). Відсутність позитивного результату тесту з рекомбінантним гормоном росту свідчить на користь часткової втрати чутливості до гормону росту у хворих з ідіопатичною низькорослістю. Прогноз ефективності подальшого лікування препаратами рекомбінантного гормону росту визначається адекватним підйомом рівня інсуліноподібного фактора росту-1 та білка, що його зв'язує, у плазмі крові.

2. Пацієнти з низькорослістю внаслідок затримки внутрішньоутробного розвитку потребують терапії препаратами рекомбінантного гормону росту, яка є ефективною щодо корекції росту, однак у більших дозах, ніж при класичному дефіциті гормону росту.

3. У молодих дорослих із низькорослістю з дитинства на тлі дефіциту ендogenous гормону росту та різкого зниження рівня інсуліноподібного фактора росту-1 та білка, що його зв'язує, терапія препаратами рекомбінантного гормону росту сприяє зниженню ризику розвитку серцево-судинних захворювань, насамперед через нормалізацію показників ліпідного обміну та рівня С-реактивного білка.

4. Терапія препаратами рекомбінантного гормону росту ефективна в більшості пацієнтів із низь-

корослістю. У разі визначення часткової нечутливості до гормону росту дозу препарату підвищують (під контролем рівня інсуліноподібного фактора росту-1 у плазмі крові). Ефективним є поєднання препаратів рекомбінантного гормону росту з препаратами цинку (цинку сульфат). За необхідності гальмування статевого розвитку та призупинення закриття «зон росту» доцільно використовувати аналоги люліберину.

Проблема діагностики й лікування низькорослості — одна з актуальних у сучасній клінічній дитячій ендокринології. Незважаючи на активні дослідження в цьому напрямку, залишається велика кількість нез'ясованих і доволі складних питань, що потребують подальшого ретельного вивчення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Большова О.В., Вишнеvsька О.А., Музь В.А. та ін. Стан серцево-судинної системи та ліпідний спектр при соматотропній недостатності у молодих дорослих із маніфестацією в дитячому віці (огляд літератури та власні спостереження) // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2015. — № 4 (68). — С. 65–69.
2. Большова О.В., Пахомова В.Г. Вміст есенціальних мікроелементів в волоссі дітей з низькорослістю внаслідок соматотропної недостатності // «ScienceRise» (Medical Science). — 2016. — № 4/3 (21). — С. 58–64.
3. Большова О.В., Пахомова В.Г., Спринчук Н.А. Вміст цинку в організмі дітей та підлітків з соматотропною недостатністю // Лікарська справа. — 2013. — №5 (1122). — С. 70–75.
4. Большова О.В., Самсон О.Я., Спринчук Н.А. та ін. Ідіопатична низькорослість: клініко-діагностичні критерії // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. — 2013. — № 1 (42). — С. 52–58.
5. Спринчук Н.А., Самсон О.Я., Большова О.В. Лікування хворих з низькорослістю із збереженою соматотропною функцією гіпофізу // Лікарська справа. — 2014. — № 12. — С. 69–76.
6. Albertsson-Wikland K., Aronson A.S., Gustafsson J. et al. Dose-dependent effect of growth hormone on final height in children with short stature without growth hormone deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 93. — P. 4342–4350.
7. Binder G., Schwarze C.P., Ranke M.B. Identification of short stature caused by SHOX defects and therapeutic effect of recombinant human growth hormone // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 1. — P. 245–249.
8. Blair J.C., Camacho-Hübner C., Miraki Moud F. et al. Standard and low-dose IGF-I generation tests and spontaneous growth hormone secretion in children with idiopathic short stature // Clin. Endocrinol. (Oxf.). — 2004. — Vol. 60, N 2. — P. 163–168; discussion 161–162.
9. Blum W.F., Cotterill A.M., Postel-Vinay M.C. et al. Improvement of diagnostic criteria in growth hormone insensitivity syndrome: solutions and pitfalls. Pharmacia Study Group on Insulin-like Growth Factor I Treatment in Growth Hormone Insensitivity Syndromes // Acta Paediatr. Suppl. — 1994. — Vol. 399. — P. 117–124.
10. Capalbo D., Mattace Raso G., Esposito A. et al. Cluster of cardiometabolic risk factors in children with GH deficiency: a prospective, case-control study // Clin. Endocrinol. (Oxf.). — 2014. — Vol. 80, N 6. — P. 856–862.
11. Cohen P., Germak J., Rogol A.D. et al. Variable degree of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF) sensitivity in children with idiopathic short stature compared with GH-deficient patients: evidence from an IGF-based dosing study of short children // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2010. — Vol. 95, N 5. — P. 2089–2098.
12. Cohen P., Rogol A.D., Weng W. et al. 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. — Vol. 78. — P. 405–414.
13. Cohen P., Rogol A.D., Deal C.L. et al. 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. — Vol. 93, N 11. — P. 4210–4217.
14. Cotterill A.M., Camacho-Hübner C., Duquesnoy P., Savage M.O. Changes in serum IGF-I and IGFBP-3 concentrations during the IGF-I generation test performed prospectively in children with short stature // Clin. Endocrinol. (Oxf.). — 1998. — Vol. 48, N 6. — P. 719–724.
15. Edouard T., Grünenwald S., Gennero I. et al. Prevalence of IGF1 deficiency in prepubertal children with isolated short stature // Eur. J. Endocrinol. — 2009. — Vol. 161. — P. 43–50.
16. El Kholly M., Mella P., Rashad M. et al. Growth hormone/IGF-I axis and growth hormone receptor mutations in idiopathic short stature // Horm. Res. Paediatr. — 2011. — Vol. 76, N 5. — P. 300–306.
17. Goddard A.D., Covello R., Luoh S.M. et al. Mutations of the growth hormone receptor in children with idiopathic short stature // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333, N 17. — P. 1093–1098.
18. Hujeirat Y., Hess O., Shalev S., Tenenbaum-Rakover Y. Growth hormone receptor sequence changes do not play a role in determining height in children with idiopathic short stature // Horm. Res. — 2006. — Vol. 65, N 4. — P. 210–216.
19. Jan M. Wit. Idiopathic short stature // J. Clin. Res. Paediatr. Endocrinol. — 2015. — Vol. 7, suppl. 1. — P. 22.
20. Juanes M., Guercio G., Marino R. et al. Three novel IGF1R mutations in microcephalic patients with prenatal and postnatal growth impairment // Clin. Endocrinol. (Oxf.). — 2015. — Vol. 82, N 5. — P. 704–711.
21. Lindsay R., Feldkamp M., Harris D. et al. Growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency // J. Pediatr. — 1994. — Vol. 125. — P. 29–35.
22. Mayo-Wilson E., Junior J.A., Imdad A. et al. Zinc supplementation for preventing mortality, morbidity, and growth failure in children aged 6 months to 12 years of age // Cochrane Database Syst. Rev. — 2014. — Vol. 15, N 5:CD009384.
23. Mei X., Atkinson D. Lipid-free apolipoprotein A-I structure: insights into HDL formation and atherosclerosis development // Arch. Med. Res. — 2015. — Jun 3. — pii: S0188-4409(15)00132-0.
24. Park P., Cohen P. Insulin-like growth factor I (IGF-I) measurements in growth hormone (GH) therapy of idiopathic short stature (ISS) // Growth Horm. IGF Res. — 2005. — Vol. 15, suppl. A. — P. 13–20.
25. Pediatric Endocrinology: A Practical Clinical Guide, Second Edition / Sally Radovick, Margaret H. MacGillivray (eds.) // Humana press. — 2013. — P. 73–99.
26. Pedicelli S., Peschiaroli E., Violi E., Cianfarani S. Controversies in the definition and treatment of idiopathic short stature (ISS) // J. Clin. Res. Paediatr. Endocrinol. — 2009. — Vol. 1, N 3. — P. 105–115.
27. Ranke M.B. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature // Horm. Res. — 1996. — Vol. 45. — P. 64–66.
28. Ranke M.B., Savage M.O., Chatelain P.G. et al. Long-term treatment of growth hormone insensitivity syndrome with IGF-I. Results of the European Multicentre Study. The Working Group on Growth Hormone Insensitivity Syndromes // Horm. Res. — 1999. — Vol. 51, N 3. — P. 128–134.
29. Ranke M.B., Traunecker R., Martin D.D. et al. IGF-I and IGF binding protein-3 levels during initial GH dosage step-up are indicators of GH sensitivity in GH-deficient children and short children born small for gestational age // Horm. Res. — 2005. — Vol. 64, N 2. — P. 68–76.
30. Ranke M.B. Sensitivity to IGF-I in short children born small for gestational age // J. Endocrinol. Invest. — 2006. — Vol. 29, suppl. 1. — P. 21–26.
31. Rosenfeld R.G., Buckway C., Selva K. et al. Insulin-like growth factor (IGF) parameters and tools for efficacy: the IGF-I generation test in children // Horm. Res. — 2004. — Vol. 62, suppl. 1. — P. 37–43.
32. Rappaport R. Growth hormone deficiency: optimizing therapy and new issues // Indian J. Pediatr. — 2012. — Vol. 79, N 2. — P. 224–228.
33. Saenger P. Partial growth hormone insensitivity — idiopathic short stature is not always idiopathic // Acta Paediatr. — 1999. — Vol. 88, N 428. — P. 194–198.
34. Şıklar Z., Kocaay P., Çantosun E. et al. The effect of recombinant

- growth hormone treatment in children with idiopathic short stature and low insulin-like growth factor-1 levels // J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. — 2015. — Vol. 7, N 4. — P. 301–306.
35. Sotos J.F., Tokar N.J. Growth hormone significantly increases the adult height of children with idiopathic short stature: comparison of subgroups and benefit // Int. J. Pediatr. Endocrinol. — 2014. — Vol. 1. — P. 15.
 36. Smyczynska J., Hilczer M., Stawerska R., Lewinski A. Significant increase of IGF-1 concentration and of IGF-1/IGFBP-3 molar ratio in generation test predicts the good response to growth hormone (GH) therapy in children with short stature and normal results of GH stimulating tests // NeuroEndocrinol. Lett. — 2013. — Vol. 34, N 3. — P. 222–228.
 37. Teissier R., Flechtner I., Colmenares A. et al. Characterization and prevalence of severe primary IGF1 deficiency in a large cohort of French children with short stature // Eur. J. Endocrinol. — 2014. — Vol. 170. — P. 847–854.
 38. Wit J.M., Clayton P.E., Rogol A.D. et al. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation // Growth Horm. IGF Res. — 2008. — Vol. 18. — P. 89–110.
 39. Wit J.M., Duyvenvoorde H.A., van Scheltinga S.A. et al. Genetic analysis of short children with apparent growth hormone insensitivity // Horm. Res. Paediatr. — 2012. — Vol. 77. — P. 320–333.
 40. Wit J.M., Oostdijk W., Losekoot M. et al. Mechanisms in endocrinology: Novel genetic causes of short stature // Eur. J. Endocrinol. — 2016. — Vol. 174, N 4. — P. 145–173.

Низкорослость: усовершенствование диагностики и выбор оптимальной тактики лечения

Е.В. Большова¹, О.Я. Самсон², Н.А. Спринчук¹, О.А. Вишневская¹,
Н.Н. Музь¹, И.В. Лукашук¹, В.Г. Пахомова¹, Т.А. Ткачова¹

¹ ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины», Киев

² Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев

Цель работы — определить алгоритм диагностики и лечения больных с низкорослостью с учетом индивидуальных особенностей клинического течения заболевания и аутологических и гормональных показателей.

Материалы и методы. Обследован 41 пациент с идиопатической низкорослостью в возрасте от 4 до 18 лет (17 детей допубертатного и 24 — пубертатного возраста); 65 пациентов (средний возраст $8,13 \pm 1,23$ года) с признаками внутриутробной задержки роста и 32 молодых взрослых 19–23 лет с соматотропной недостаточностью, возникшей в детском возрасте.

У всех больных определяли содержание гормона роста (ГР) (базальный уровень и пик выброса на фоне фармакологических тестов с инсулином/клонидином) и уровень инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) радиоиммунологическим методом при помощи стандартных наборов Irma (Immunotech, Чехия). До начала лечения препаратами рекомбинантного ГР проводили тест на генерацию ИФР-1 в один или в два этапа. У молодых взрослых с соматотропной недостаточностью исследовали уровень С-реактивного пептида, апополипротеинов А1 и В высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом в плазме крови перед и на фоне лечения препаратами рекомбинантного ГР.

Результаты и обсуждение. Результаты теста на генерацию ИФР-1 были определяющими при принятии решения о начальной дозе препаратов рекомбинантного ГР. Детям допубертатного возраста препараты назначали в дозе 0,033 мг/кг в сутки, а детям пубертатного возраста или при неудовлетворительной динамике роста — 0,05 мг/кг в сутки. На фоне терапии препаратами рекомбинантного ГР отмечали достоверное увеличение уровня ИФР-1 в плазме крови. Продолжительный дефицит эндогенного ГР у молодых взрослых ассоциируется с достоверным повышением уровня С-реактивного белка и с дисбалансом апополипротеинов А1 и В в плазме крови.

Выводы. Для пациентов с низкорослостью вследствие задержки внутриутробного развития терапия препаратами рекомбинантного ГР эффективна с целью коррекции роста, у молодых взрослых с соматотропной недостаточностью такая терапия способствует снижению кардиоваскулярного риска.

Ключевые слова: низкорослость, диагностика, лечение, тест генерации инсулиноподобного фактора роста-1, цинка сульфат, аналог люлиберина, С-реактивный белок, апополипротеины А1, В.

Short stature: improving the diagnosis and choice of optimal treatment strategy

O.V. Bolshova¹, O.Ya. Samson², N.A. Sprynchuk¹, O.A. Vyshnevskaya¹, N.M. Muz¹,
I.V. Lukashuk¹, V.H. Pakhomova¹, T.O. Tkachova¹

¹ SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», Kyiv

² P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

The aim — to determine the algorithm of diagnosis and treatment of patients with short stature based on the individual characteristics of clinical, auxiological and hormonal parameters.

Materials and methods. We studied 41 patients with idiopathic short stature aged from 4 to 18 years old (17 prepubertal and 24 pubertal children); 65 children with intrauterine growth retardation (average age 8.13 ± 1.23 y. o.) and 32 young adults with childhood-onset growth deficiency (19–23 y. o.). The growth hormone concentrations (basal and the peak levels after pharmacological tests with insulin/clonidine) were determined in all patients. Children underwent insulinlike growth factor1 (IGF1) generation test before starting the growth hormone therapy. IGF1 level was determined by radioimmunoassay using standard kits «IRMA IGF1» («Immunotech», Czech Republic). The levels of C-reactive protein, apolipoproteins A1, B in blood were determined by high-sensitivity latex turbidimetry method (analyzer and test system Cobas 6000 (s501 module); Roche Diagnostics (Switzerland)).

Results and discussion. The results of the IGF1 generation test were determining in a choice of the initial dose of recombinant growth hormone (GH). Median starting GH dose was higher in a pubertal patients (0.05 mg/kg/day) than in a prepubertal children (0.033 mg/kg/day). There was a significant increase of IGF1 levels on a background of GH therapy. Longterm GH deficiency was associated with significant increasing of C-reactive protein level and imbalance of apolipoproteins A1 and B in such patients.

Conclusions. The recombinant GH therapy is effective in patients with short stature due to intrauterine growth retardation; in young adults with GH deficiency this therapy reduces cardiovascular risks.

Key words: short stature, diagnosis, treatment, insulinlike growth factor1 generation test, zinc sulfate, GnRH analog, C-reactive protein, apolipoproteins A1, B.