

**СОМАТОТРОПНА НЕДОСТАТНІСТЬ: ПРОГНОЗУВАННЯ
ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПІЇ РЕКОМБІНАНТНИМ ГОРМОНОМ РОСТУ
(огляд літератури та власні дані)**

Большова О. В., Лукашук І. В.

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

Різноманітність нозологічних форм низькорослості у дітей, виражений поліморфізм клінічних проявів ускладнюють діагностику і, відповідно, лікування. Основною ендокриннозалежною формою затримки росту є дефіцит ендогенного гормону росту — соматотропна недостатність. Важливо якомога раніше діагностувати дефіцит гормону росту та розпочати лікування рекомбінантним гормоном росту (рГР) [1], яке є довготривалим і продовжується до досягнення соціально прийнятної зросту [2].

Накопичено значний досвід у діагностиці та лікуванні рГР соматотропної недостатності, розроблені та впроваджуються в педіатричну ендокринологічну практику міжнародні рекомендації уніфікованих схем рГР-терапії з урахуванням ступеня дефіциту гормону росту, кісткового віку, вихідних ауксологічних показників, первинної ростової відповіді на терапію рГР [3–6].

Незважаючи на вагомості досягнення сучасних технологій діагностики та лікування соматотропної недостатності рГР, ефективність терапії у частини дітей низька, оскільки не забезпечує повного генетичного потенціалу росту [7].

Призначаючи дітям з соматотропною недостатністю терапію рГР, керуються наступними принципами: досягнення нормально-

го зросту в оптимальні терміни; наближення кінцевого зросту до показника нормального діапазону; мінімальна безпечність терапії; мінімальна вартість лікування.

Не завжди вдається досягнути зазначеного вище у дітей з соматотропною недостатністю, особливо з низькою ростою відповіддю на рГР. Різна ефективність лікування спостерігається і через те, що методика терапії рГР є простою і негнучкою, оскільки не враховано стать, вік на початок лікування та цільовий зріст дитини з соматотропною недостатністю, а, значить, відсутня індивідуалізація лікування. Найвищу ефективність терапії рГР спостерігають у дітей з підтвердженою соматотропною недостатністю, а найгірші результати — у низькорослих дітей без дефіциту гормону росту [8, 9]. Різна ростова відповідь на рГР спостерігається в різних групах дітей і, тому, окрім діагнозу, віку та статі, для прогнозування кінцевого зросту рекомендують враховувати індивідуальну ростову відповідь на лікування [4]. Однак в цих дослідженнях була використана середня терапевтична доза рГР, яку не розглядали як змінний показник.

Вже на першому етапі використання рГР виникла потреба створювати прогностичні моделі ефективності терапії росту. Прогностична модель росту має пояснити

певну варіабельність ростової відповіді дітей, а також допомогти лікарю вже на старті терапії індивідуалізувати дозу рГР. Перші прогностичні моделі росту включали комплекс інформативних показників, які корелювали з ростом, розроблених за участі M. Ranke (1999) з використанням простого регресійного аналізу [10]. Вони базувалися на даних малих проспективних досліджень, виявляли головні предиктори, і на їхній основі розробляли прості однофакторні лінійні регресійні моделі [11–13]. В інших дослідженнях прогностичні моделі розробляли за даними обстеження великих контингентів хворих з високою швидкістю росту з урахуванням тривалості лікування рГР (за 4–5 років) [14–17].

Точність прогностичної моделі залежить як від інформативності предикторів, так і від їх кількості. Це забезпечується використанням інформативних показників, які легко і точно може зібрати практикуючий лікар. Частіше використовують такі ауксологічні показники, як вік, маса тіла, зріст та їхню динаміку під впливом лікування рГР.

В подальшому розробляли комп'ютерні програми на основі багатофакторного регресійного аналізу для створення прогностичного алгоритму з використанням показників, які корелюють зі зростом, для ретроспективної оцінки росту на основі ідентифікації росту як функції змінних показників. Комплекс предикторів алгоритму описує основну частку ростової відповіді: всі показники мають високий ступінь кореляції зі зростом та низьку похибку стандартного відхилення (SD), якщо цей алгоритм точно прогнозує ростову відповідь на лікування рГР у конкретної дитини [18, 19].

Основною вимогою до прогностичної моделі є валідність її для групи обстежених, показники яких не використовували для розробки цієї моделі. Декілька прогностичних моделей були розроблені на великій базі даних росту KIGS (Kabi Pharmacia International Growth Study) [10, 20–22]. Незважаючи на зростаючий практичний інтерес до використання зазначених моделей, нині продовжують удосконалювати їх із включенням нових предикторів. Крім того, в різних країнах одночасно розробляють прогностичні

моделі на власній базі даних і використовують їх для прогнозування ефективності терапії рГР у конкретної дитини цього регіону [11, 23–5]. Все зазначене вказує на наявність значних резервів для оптимізації прогностичних моделей зросту.

Метою нашого огляду став аналіз даних літератури щодо використання прогностичних моделей росту, вивчення обмежень, недоліків та визначення підходів для їх подолання при створенні власної прогностичної таблиці ефективності терапії рГР за результатами обстеження дітей з соматотропною недостатністю препубертатного віку.

Для прогнозування ефективності лікування рГР соматотропною недостатністю у дітей препубертатного віку (2–13 років) ми використовували метод послідовного аналізу А. Вальда та алгоритми Є. В. Гублера, А. А. Генкина, що ґрунтуються на основі теорії ймовірностей і формули Байєса. Для визначення інформативності ознак застосовували формулу Кульбака.

Для розробки прогностичних критеріїв ми аналізували величини інформативності 21 клініко-лабораторного показника до та в динаміці лікування рГР у 95 дітей, в яких терапія була успішною. Найбільш інформативними показниками виявилися наступні 13: рівень ГР-стимуляційного тесту; швидкість росту за один рік лікування рГР; ростова відповідь на терапію за перші три місяці; ізольована соматотропна недостатність чи множинний дефіцит гормонів гіпофізу; біологічний вік дитини на початок лікування; паспортний вік дитини на початок лікування; швидкість росту за останній рік до лікування; показник інсулін-подібного фактора росту-1 (ІФР-1); середній зріст батьків; сезонність початку терапії; активність лужної фосфатази; доза рГР; SDS маси тіла. Зазначені критерії використовували для розробки математичної моделі прогнозування ефективності лікування рГР соматотропною недостатністю у дітей препубертатного віку. Для цих предикторів розраховували прогностичні коефіцієнти. На цій основі ми розробили бальну прогностичну таблицю ефективності лікування рГР соматотропною недостатністю у дітей препубертатного віку. На даному етапі про-

водимо апробацію створеної прогностичної таблиці.

Для розробки прогностичних моделей дослідники використовували різні методологічні підходи. Вже на першому етапі впровадження рГР в педіатричну практику створювали прогностичні моделі для передбачування ефективності. Систематично досліджували ріст відповідь на різні дози рГР в групах порівняння і встановили прямий зв'язок між дозою рГР та щорічною швидкістю росту у дітей з соматотропною недостатністю [13]. В групах порівняння у дітей з затримкою внутрішньоутробного розвитку та у дітей з синдромом Шерешевського-Тернера спостерігали різну ріст відповідь, а також встановили залежність ріст відповіді від діагнозу і дози гормону росту.

L. S. Torop et al. (2010) для оцінки ефективності лікування дітей з ідіопатичною низькорослістю порівнювали різні методи визначення прогнозованого кінцевого зросту: Bayley-Pinneau, Roche-Wainer-Thissen та Khamis-Roche. В результаті цього дослідження виявили суттєві розбіжності алгоритмів прогнозу дорослого зросту хворих: за методикою Bayley-Pinneau у 43% хлопчиків і 81% дівчаток прогнозований зріст дорослих співпав з фактичним і відповідав показнику 1,2-го центилу. Прогнозування було менш точним за методом Roche-Wainer-Thissen та Khamis-Roche [6]. Значну різницю в прогнозуванні показника кінцевого зросту отримують за існуючими прогностичними моделями, а інформативнішою є модель на основі метода Bayley-Pinneau. Оскільки ці алгоритми можуть бути використані для вибору дози рГР та для оцінки ефективності рГР-терапії в наукових дослідженнях, то це важливо враховувати у прогнозуванні росту в дітей з ідіопатичною низькорослістю.

Оскільки ріст відповідь на рГР-терапію є показником зміни швидкості росту залежно від дозування, то її можна охарактеризувати конкретною величиною за кривою залежно від дози. Ріст відповідь відображає ступінь реакції дитини на певну дозу рГР. Прогнозування специфічної реакції дитини на лікування рГР є складним завданням. У дітей з одним і тим же діагно-

зом «соматотропна недостатність» ріст відповідь також може бути різною, проте це не враховували при розробці терапевтичної дози рГР для дітей з соматотропною недостатністю. Крім того, враховуючи складність розрахунку індивідуальної дози рГР, прогностичні моделі розробляли для визначення найбільш вірогідної середньої ріст відповіді з певним ступенем похибки, зумовленої якісною і кількісною варіабельністю наступних показників: стать, вік, зріст, маса тіла, доза рГР. Порівнюючи прогнозовану і фактичну ріст відповідь у дітей з одним і тим же діагнозом, визначають індекс реактивності:

$$\frac{\text{ФРВ} - \text{ПРВ}}{SD_{\text{РВ}}},$$

де ФРВ — фактична ріст відповідь; ПРВ — прогнозована ріст відповідь; РВ — ріст відповідь; $SD_{\text{РВ}}$ — середньоарифметичне відхилення ріст відповіді.

Обчислення проводять аналогічно SD росту (SDS) за формулою:

$$SDS = \frac{x - M}{SD},$$

де x — показник зросту конкретної дитини; M — середньоарифметичний показник у здорових дітей цього віку; SD — середньоарифметичне відхилення.

Якщо фактична ріст відповідь вища або нижча від прогнозованої середньої величини в групі, то дитину вважають більше або менше чутливою до рГР, відповідно. Таким чином інтерпретують індекс реактивності.

Про роль інформативних предикторів зазначає в своїх роботах M. Ranke (2010). У дітей спостерігають різну ріст відповідь на терапію рГР, тому співставили фактичну і прогнозовану ріст відповідь на лікування рГР дітей препубертатного віку для з'ясування їх клінічного значення — для оптимізації рГР-терапії [26]. Використовуючи дані Реєстру росту KIGS-Pfizer дітей препубертатного віку з тяжким дефіцитом гормону росту (< 5 мкг/л, $n = 129$), з помірним дефіцитом гормону росту (5–10 мкг/л, $n = 3075$) за два роки терапії рГР, ріст відповідь на рГР характеризували за такими критеріями: швидкість росту (*height*

velocity, HV) та Δ Ht SDS, які були інформативнішими у дітей з тяжким дефіцитом гормону росту. Автори запропонували визначати дозу рГР з урахуванням показників HV, Ht SDS, а для прогнозу ростової відповіді використовувати критерій SR (*Studentized residual*).

Включення до прогностичної моделі показника ростової відповіді як предиктора має важливе значення, що започаткувало новий етап в удосконаленні методології прогнозування росту. Швидкість росту (см/рік) низька в препубертатному віці, а величина збільшення росту в порівнянні з базальною швидкістю росту до лікування у кожному випадку є мінливим ростовим показником, який використовують в прогностичних моделях росту препубертатних дітей.

Незважаючи на простоту використання показника швидкості росту ростова відповідь є інформативнішою і кориснішою, оскільки вона характеризує збільшення росту. На жаль, і цей параметр є ненадійним, оскільки швидкість росту під час лікування рГР є поєднанням індукованої швидкості росту та базисного темпу росту протягом лікування, що не збігається з попередньою швидкістю росту. Крім того, у більшості досліджень, вимірювання швидкості росту до лікування часто відсутні або не точні в порівнянні з такими під час лікування рГР.

Оскільки раніше опубліковані прогностичні моделі не можуть бути використані у дітей з відсутніми ауксологічними даними до лікування, то для них розробили прогностичну модель з використанням додаткових предикторів на основі ростової відповіді за перший рік лікування рГР в середньотерапевтичній дозі. На думку авторів, розроблену модель за показниками ростової відповіді на рГР за перший рік лікування можна використовувати для прогнозування препубертатного росту у дітей до 7 років із дефіцитом гормону росту в усьому світі [27].

Останнім часом використовують показник SDS росту (Δ SDS росту) для контролю росту з мінімізацією впливу на нього віку дитини. Фактично цей параметр насправді складно інтерпретувати, тому що його розраховують як на початок, так і на кінець спостереження. Початковий та заключний

показники залежать від виміру росту дитини, а також від середньої величини та відповідного SD. Середній зріст має тенденцію збільшуватися з віком, і аналогічну тенденцію має SD. Отже, в залежності від віку, однакові зміни росту призводять до різних результатів за показником Δ SDS росту.

В рамках програмного реєстру ANSWER (American Norditropin Studies: Web-enabled Research) вивчали чинники, що впливають на ростову відповідь при лікуванні рГР у 5797 дітей з соматотропною недостатністю, пангіпопітуїтаризмом, ідіопатичною низькорослістю, синдромом Шерешевського-Тернера, синдромом Нунана, внутрішньоутробною затримкою росту: аналізували початковий зріст та його відхилення від стандартного зросту (Δ HSDS, Δ SDS росту) залежно від статі, віку та пубертації. На першому році лікування рГР швидкість росту у хлопчиків з внутрішньоутробною затримкою росту була вища, ніж у дівчаток. При ізольованій соматотропній недостатності Δ SDS росту була вища у дітей препубертатного віку, ніж в пубертатному віці. У дітей обох статей (< 11 років для хлопчиків; < 10 років для дівчаток) спостерігали високі показники Δ SDS росту ($P < 0,05$ для ізольованої соматотропної недостатності, пангіпопітуїтаризму). В цілому, збільшення Δ SDS росту спостерігали у всіх дітей, але найбільша ростова відповідь була у молодших дітей препубертатного віку, що вказує на необхідність розпочинати лікування рГР якомога раніше [9].

H. Thodberg et al. (2009) розробили новий метод прогнозування кінцевого зросту з використанням автоматизованого визначення кісткового віку, що дає змогу усунути суб'єктивний вплив під час його оцінки [29]. Цей метод можна застосовувати як у високорослих дітей, так і у пацієнтів з низькорослістю; при значному відставанні або випередженні кісткового віку. Автори вважають, що така прогностична модель може бути використана у нелікованих хворих з ідіопатичною низькорослістю, високорослістю, конституційною затримкою росту та пубертації, а також у випадку легкої форми передчасного статевого розвитку. Крім того, зазначена модель включає наступні предикто-

ри: зріст батьків, у хлопчиків — індекс маси тіла, у дівчаток — зріст на момент менархе. За результатами дослідження встановили сигмальну похибку прогнозування кісткового зросту для хлопчиків 3,3 см (3,5 см у віці 10–15 років та 2,7 см у віці до 10 років) і 3,1 см для дівчаток у віці 8–13 років. Високий індекс маси тіла на початку статевого дозрівання негативно впливає на кінцевий зріст хлопчиків і не залежить від кісткового віку.

Для діагностики дефіциту гормону росту широко використовують стимуляційні тести для вивчення викиду цього гормону, проте прогностичне значення тестів все ще залишається предметом дискусії. Anneke J. A., H. van Vught et al. (2009) в огляді літератури провели оцінку чутливості, специфічності і надійності стимуляційних тестів викиду гормону росту [29]. Фармакологічні тести мають низьку чутливість, специфічність і надійність порівняно з фізіологічними тестами. Проте, незважаючи на високий рівень чутливості, специфічності й надійності, виконання фізіологічних тестів потребує значно більших зусиль як лікаря, так і дитини. Нині триває пошук альтернативного зручного фізіологічного стимуляційного тесту. Автори запропонували розроблений ними пероральний тест з харчовим білком. Встановили, що він викликає значну фізіологічну стимуляцію, і рекомендують його в якості допоміжного тесту до вже існуючих тестів для виявлення дефіциту гормону росту. Але широкого впровадження в клінічних дослідженнях цей метод поки що не знайшов.

Біохімічні показники, пов'язані з основними механізмами порушень росту, також можуть бути важливими предикторами росту, наприклад показники ІФР-1 сироватки крові у випадку наявності соматотропної недостатності. Оскільки ІФР-1 сироватки крові корелює зі ступенем дефіциту гормону росту у хворих на соматотропну недостатність, то базальний рівень ІФР-1 і максимальний пік гормону в стимуляційній пробі взаємно виключають один одного при розробці прогностичної моделі росту за перший рік терапії рГР, тобто при соматотропній недостатності рівень гормону росту й рівень ІФР-1

мають однаково високе прогностичне значення. Використання біохімічних показників має невисоку інформативність, оскільки метод імуноаналізу має велику похибку вимірювань, навіть при стандартизації коефіцієнт варіацій складає 15–20 %.

У низькорослих дітей з дефіцитом гормону росту зниження швидкості росту супроводжується низьким рівнем ІФР-1 та ІФР-3Б-3 сироватки крові і підтверджується низьким піком гормону росту в стимуляційних тестах. В. Р. Nauffa et al. (2007) порівняли результати дослідження ІФР-1 та ІФР-3Б-3 в різних лабораторіях для прогнозування дефіциту гормону росту і вивчили вплив цих показників на кінцевий зріст 103 дітей за результатами пікової концентрації гормону росту (інсуліновий і аргініновий стимуляційні тести). У дітей з порушеннями росту для прогнозування ефективності рГР-терапії рекомендують використовувати показники стимульованих рівнів гормону росту [30]. З іншого боку, А. Carrascosa et al. (2011) вважають, що стимульований пік гормону не допомагає прогнозувати ефективність рГР-терапії у низькорослих дітей пре-пубертатного віку з ідіопатичною затримкою росту і віддають перевагу певним антропометричним та біохімічним предикторам, які, на їхню думку, є інформативнішими [8].

Отже, в прогностичних моделях потрібно використовувати лише стандартизовані методи, що залежить як від матеріально-технічного, так і економічного забезпечення лабораторії. З усіх біохімічних показників рівень ІФР-1 є визнаним критерієм контролю ефективності та безпеки лікування рГР соматотропної недостатності у дітей [31].

Заслугують на увагу й інші біохімічні показники, які змінюються під впливом рГР-терапії: компоненти колагену, кісткового матриксу або продукти діяльності ростивої платівки, але на даний час їх ще не використовують в прогностичних моделях через відсутність вивчення їх клінічного значення в патогенезі соматотропної недостатності.

Генетичний поліморфізм може також визначати ростову відповідь на терапію рГР. Дослідженнями С. Dos Santos et al. (2004) встановлено, що ростова відповідь на рГР-терапію більш значна у дітей із ско-

роченим варіантом рецептора гормону росту в порівнянні з варіантом пошкодження рецептора по всій довжині [32]. Однак подальші дослідження не встановили кореляції між ростовою відповіддю на рГР, в залежності від генної структури рецепторів гормону росту у дітей з різними діагнозами, а саме: соматотропною недостатністю, внутрішньоутробною затримкою росту, синдром Шерешевського-Тернера і отримали суперечливі дані [33–35]. Немає сумнівів, що фармакогенетика може пояснити чутливість та індивідуальний ефект, а також побічні ефекти при терапії рГР. В клінічній ендокринології використовують фіксовані дози рГР, враховуючи високу вартість генетичних досліджень.

Чисельні прогностичні моделі були розроблені на основі бази даних реєстру KIGS та на інших базах даних. KIGS є найбільшою базою даних (62 000 пацієнтів станом на 2006 рік) пацієнтів, лікованих препаратом рГР генотропіном. Велика загальна кількість пацієнтів у всьому світі та доступність бази даних дозволяє отримувати важливу інформацію щодо встановлення етіології низькорослості, клінічних особливостей перебігу її та оцінювати ефективність лікування. Бази даних реєстру KIGS були використані для розробки численних моделей прогнозування ефективності препаратів рГР та кінцевого зросту хворого. Так, M. Ranke (1999, 2003, 2005), користуючись базою даних реєстру KIGS, запропонував прогностичні моделі для дітей з ідіопатичним дефіцитом гормону росту [10, 21], в тому числі і для дітей у віці 0–3 роки [22].

Для розробки прогностичних моделей та алгоритмів використовували різні групи обстежених дітей. До KIGS входять дані, які надають лікарі у вигляді індивідуальних реєстраційних форм, а потім їх вводять в базу даних [36]. Діагнози наводяться згідно з етіологічною класифікацією KIGS [5] і можуть бути змінені тільки лікарем. За цими даними проводять динамічне спостереження в основних діагностичних групах KIGS до їх кінцевого зросту. Ці дані можуть використовуватися для аналізу результатів довгострокового лікування до досягнення дорослого зросту.

Зроблено декілька спроб збільшити базу даних KIGS для підвищення репрезентативності прогностичної моделі за конкретними показниками, отриманими під час клінічних випробувань. Основну увагу приділяли стандартизації діагностики та методам вимірювань росту серед усіх учасників KIGS. Крім того, проблематичною залишається стандартизація дослідження рівня гормону росту (основа для діагностики його дефіциту). Важливо зазначити, що в KIGS відсутні контрольні групи і є деякі труднощі в зборі інформації щодо відмови від лікування (незавершене лікування). Незважаючи на зазначені недоліки, зберігається висока відповідність між групами обстежених KIGS, що дозволяє використовувати для розробки прогностичної моделі дані інших подібних когортних фармако-епідеміологічних досліджень [15, 37] і для дослідження типу «випадок—контроль». Отже, база даних KIGS є не ідеальною, але має високу цінність, оскільки відображає клінічну ситуацію і є неупередженою [38]. Крім KIGS, були розроблені інші прогностичні моделі на основі широкого спектру параметрів у дітей з різною патологією росту, як за даними досліджень, проведених в одному центрі [23], так і за даними національних реєстрів в Нідерландах [7], в Швеції [39], за даними міжнародних перспективних баз даних [18]. Прогностичні моделі були розроблені за даними клінічного випробування рГР або за даними одного дослідження [25]. Аналіз даних KIGS показав, що вони ґрунтуються на надійних і доступних показниках, а також на великій кількості досліджень, що робить їх репрезентативними. Регіональні дослідження включають різні нові й принципово важливі прогностичні критерії, які складно відтворити, і репрезентативність їх менша.

В останнє десятиріччя до прогностичних моделей включають змінні показники. Розроблені прогностичні моделі KIGS базуються на швидкості росту як змінній величині. На противагу зазначеному, багато інших моделей базуються на інших показниках [18, 23–25, 39]. Як зазначалося вище, швидкість росту є простим і доступним параметром. Зміни в SDS росту були також використані як змінна відповідь у деяких моде-

лях шведської педіатричної групи з вивчення терапії рГР за даними 160 дітей препубертатного віку, для визначення предикторів збільшення SDS росту протягом перших двох років лікування [40]. Як зазначалося раніше, використання Δ SDS росту, як змінної ростової відповіді, пов'язане з недоліками, що спонукало ввести як предиктор кістковий вік. М. Ranke (2010), узагальнюючи власний досвід прогнозування росту під впливом рГР-терапії, дійшов висновку, що в моделях KIGS кістковий вік не має переваг над хронологічним віком як предиктором ростової відповіді [26].

Продовжується пошук інформативних прогностичних показників. Всі відомі прогностичні моделі хоча і базуються на легко доступній інформації, яку можуть зібрати лікарі, але їх розробляли на середньотерапевтичній дозі рГР.

Прогностичним моделям KIGS властива низька точність (40–60 %) відповіді, враховуючи що за статистичними канонами великих виборок можна пояснити тільки 80 % варіабельності. Тому в чисельних спробах удосконалити прогностичну таблицю збільшували кількість предикторів для збільшення частки оціненої варіабельності. Показники, які включають до створюваних моделей, можна розподілити на чотири групи: антропометричні, показники будови тіла, біохімічні і генетичні. Багато антропометричних показників (зріст, маса тіла) вже використовуються в KIGS; додаткові параметри (обвід голови, висота в положенні сидячи, довжина рук, довжина ніг, жирові складки) легко виміряти та об'єктивізувати. Дослідження параметрів будови тіла (жирова і м'язова маса, характеристики кісткової структури) потребують складного та дорогого оснащення (комп'ютерний томограф). Деякі дослідники розробили прогностичні моделі на основі використання бази даних, що відрізняється від предикторів KIGS, з використанням короткочасних змін росту або біохімічних параметрів для прогнозу росту за перший рік терапії рГР [25, 41–43].

Е. Schönau et al. (2001) розробили модель за показниками 58 дітей препубертатного віку з дефіцитом гормону росту [25]. Швидкість росту (см/рік) за перший рік

лікування характеризували за такими параметрами: співвідношення кісткового віку до хронологічного віку на початок лікування; показник ІФР-1 сироватки крові до лікування; рівень дезоксиіридиноліну сечі (маркер резорбції кістки) через місяць лікування; швидкість росту за перші три місяці терапії рГР. Остання модель базується на фіксованій дозі гормону росту і пояснює 89 % варіабельності відповіді зі стандартною похибкою 0,93 см/рік. Такий високий ступінь виявленої варіабельності досягається лише в малій групі обстежених та в разі централізованого проведення біохімічних досліджень, що дозволило уникнути недоліків у стандартизації. Крім того, основний методологічний недолік, зокрема швидкість росту під впливом лікування, присутній в обох частинах рівняння. Отже, більшу частку прогнозованої швидкості росту за 12 місяців лікування складає зріст за перші три місяці лікування. Крім того, ще одним недоліком є відсутність дози рГР як варіабельного прогностичного показника. Біохімічні параметри, які включені до роботи М. В. Ноос (2003), носять дослідницький характер і не використовуються в лікарській практиці [44].

Всі створені прогностичні моделі оцінюють на надійність. Також проводять перевірку прогностичних моделей KIGS на основі статистичних методів за даними груп дітей, які використовували для розробки моделі, та за даними значної контрольної групи дітей, яку не використовували для розробки цих моделей [10].

Ж. Vosahlo et al. (2004) порівняли прогностичну і фактичну швидкість росту 38 препубертатних дітей з ідіопатичним дефіцитом гормону росту за 6 років і дійшли висновку, що при використанні KIGS моделі похибка швидкості росту коливається в діапазоні 0,1–1,1 см/рік в залежності від тривалості терапії, найменша похибка — за перший рік [19]. Цілком можливо, що такі розбіжності зумовлені контингентами KIGS, які включають нерепрезентативні діагностичні групи або властиве упередження для малих груп з одного центру. М. А. De Ridder et al. (2003) також застосовували модель KIGS при дефіциті гормону росту у 136

дітей препубертатного віку, яких лікували рГР і констатували збіг фактичних і прогнозованих даних за моделлю KIGS [45]. При співставленні результатів скорегованої моделі KIGS з оригінальною моделлю GeNeSIS (Genetics and Neuroendocrinology of Short stature International Study), за даними 226 дітей, спостерігалось значно менше похибок за моделлю KIGS [46]. Проте, абсолютна похибка каліброваної моделі була малою — середня (SD): мінус 0,11 (2,05) в порівнянні з 0,28 (2,11) см/рік для скоригованої і оригінальної моделі, відповідно, що вказує на неоднозначність калібрування. Використовуючи «саморегулюючі» методи, М. А. De Ridder et al. (2007) провели аналогічне калібрування в значній групі обстежених ($n = 342$) з Голландського національного реєстру, щоб знизити «надмірний оптимізм» для результатів прогнозування [7]. Правильні варіанти заключної моделі склали 51 % і зменшились до 43 % після корекції. Індекс реактивності становив 0,76, з передбачуваним чинником стиснення для корекції коефіцієнта регресії 0,94. Лише в майбутньому можна буде оцінити, яка модифікація моделі буде відповідати поставленій меті терапії і знайде застосування в практичній ендокринології.

Шведська група також використала аналогічний аналітичний підхід і зазначений вище принцип і, крім того, за допомогою математично аналізу розрахувала ростові дані у дітей з дефіцитом гормону росту ($n = 135$) та з внутрішньоутробною затримкою росту ($n = 144$) [39]. До прогностичної моделі, крім ауксологічних даних, включали дозу рГР та інші біохімічні показники (лептин, ІФР-1, максимальний пік гормону росту на тлі стимуляційного тесту, фоновий та нічний його рівень). Висока прогностична значущість зазначеної моделі, незважаючи на відсутність корекції прогностичних критеріїв в групах обстежених дітей, дає підстави заключити, що оптимальна стандартизація вимірювань ауксологічних і біохімічних параметрів є основною умовою для створення моделі. У більшості країн при лікуванні низькорослих дітей без дефіциту гормону росту, які народилися з відповідним ростом до гестаційного віку, в даний час не здійснюють прогнозування росту.

В моделях KIGS, як і в інших ростових моделях, використовують показник ростової відповіді на терапію рГР і враховують зміни реагування на лікування в кожній діагностичній групі. Прогностична модель для загального пубертатного росту була розроблена на основі множинного регресійного аналізу за показниками хлопців і дівчат з використанням даних KIGS у 303 підлітків з ідіопатичним дефіцитом гормону росту [21]. Чотири предиктори пояснювали 70 % зміни всього пубертатного росту: стать (ліпше збільшення росту у хлопчиків, ніж у дівчаток); вік початку статевого дозрівання (менше збільшення росту в підлітків з більш пізнім початком пубертату); показник «SDS росту — SDS середнього росту на початок статевої зрілості» (зворотний зв'язок); середня доза рГР в період статевого дозрівання (прямий зв'язок). Варіабельність індивідуального показника індексу реактивності коливалась в діапазоні від мінус 2,6 до + 2,4.

Прогностичні моделі також були розроблені за результатами інших баз даних дітей з низькорослістю [39–41], а також з конкретною патологією (ідіопатичний дефіцит гормону росту, ізольована соматотропна недостатність) [7, 18, 24, 25].

Прогностичні моделі, які створювали за даними інших баз даних, також виявляли коливання в індивідуальній ростовій відповіді на лікування рГР. Так, Шведська педіатрична група з терапії рГР показала, що модель на основі ауксологічних даних і максимальної відповіді гормону росту в стимуляційній пробі у 169 низькорослих дітей препубертатного віку характеризувала 33 % ростової відповіді за перші два роки лікування [40]. Пізніше було розроблено модель на основі чотирьох предикторів (індекс кістковий вік/хронологічний вік до лікування, рівень сироваткового ІФР-1 до лікування, рівень деоксипірідоноліну сечі через один місяць лікування і швидкість росту після трьох місяців лікування) за даними 58 дітей препубертатного віку з дефіцитом гормону росту, які дозволили охарактеризувати 89 % зміни швидкості росту за перший рік лікування з SD 0,93 см/рік [25]. За допомогою інших прогностичних моделей також виявлено різну ростову відповідь, оскільки

у частини дітей була низька швидкість росту за перший рік лікування [18], і кінцевий зріст значно відрізнявся [7], що пояснюють особливостями статевого дозрівання.

Таким чином, прогностичні моделі використовують для оцінки очікуваного зросту ще до лікування або після короткотривалої (три, шість місяців) терапії рГР в стандартному дозуванні. Це дозволяє лікарю отримати реальний короткочасний (один, два роки) або віддалений прогноз (кінцевий зріст). За перший період терапії (часто за перший рік) у дітей з низькою ростовою відповіддю в порівнянні з прогнозованою потрібно аналізувати основні причини неефективної терапії: неправильний діагноз, додаткові порушення методики застосування рГР або виявити резистентність до рГР. Часто безпідставно збільшують дозу рГР, не з'ясувавши причину. У дітей з високою прогностичною ростовою відповіддю, що можна інтерпретувати як високу чутливість до рГР, як правило, зменшують дозу рГР. Прогностичні моделі також використовують для розроб-

ки нових методик терапії рГР, що можуть забезпечити конкретний цільовий зріст за певний проміжок часу. Отже, використання прогностичних моделей або таблиць забезпечує оптимізацію терапії рГР, а також виявляють дітей з неефективною, потенційно небезпечною або економічно не виправданою терапією.

В підсумку можна заключити, що ростова відповідь на препарат рГР залежить від статі, віку та маси тіла. Прогностичні моделі, створені на доступних і інформативних предикторах, дозволяють розраховувати ростову відповідь на терапевтичну дозу рГР. Подальше удосконалення прогностичних моделей потрібно здійснювати за рахунок включення нових предикторів: антропометричних, біохімічних, молекулярно-генетичних з урахуванням короткотермінових змін цих показників у відповідь на рГР-терапію. Прогностичні моделі є важливими для оптимізації та індивідуалізації терапії рГР, враховуючи ефективність, безпеку, а також зниження витрат на лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Большова-Зубковская, Е. В.* Патология роста и полового развития у детей и подростков [Текст] / Е. В. Большова-Зубковская, Н. Д. Тронько — К.: Саммит, 2002. — 100 с.
2. *Дедов, И. И.* Эндокринология [Текст] / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко. — М.: Медицина, 2000. — 632 с.
3. Эффе́ктивность и безопасность применения рекомбинантного гормона роста у детей с идиопатической низкорослостью [Текст] / А. Н. Шандин, Е. В. Нагаева, В. А. Петеркова [и др.] // Клинич. эндокринолог. — 2010. — № 6. — С. 14–23.
4. Height velocity targets from the national cooperative growth study for first-year growth hormone responses in short children [Text] / B. Bakker, J. Frane, H. Anhalt [et al.] // Endocrinol. Metabol. — 2008. — Vol. 93. — P. 352–357.
5. *Ranke, M. B.* The Kabi Pharmacia International Growth Study: aetiology classification list with comments [Text] / M. B. Ranke // Acta Paediatr. Scand. — 1991. — Vol. 379. — P. 87–92.
6. Variation in methods of predicting adult height for children with idiopathic short stature [Text] / L. S. Topor, H. A. Feldman, H. Baucher [et al.] // Pediatrics. — 2010. — Vol. 126. — P. 938–944.
7. *De Ridder, M. A.* Prediction of adult height in growth-hormone-treated children with growth hormone deficiency [Text] / M. A. de Ridder, T. Stijnen, A. C. Hokken-Koelega // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2007. — Vol. 92. — P. 925–931.
8. Growth hormone secretory status evaluated by growth hormone peak after two pharmacological growth hormone release stimuli did not significantly influence the two-year catch-up growth induced by growth hormone therapy in 318 prepubertal short children with idiopathic growth retardation [Text] / A. Carrascosa, L. Audí, M. Fernández-Cancio [et al.] // Horm. Res. Paediatr. — 2011. — Vol. 75. — P. 106–114.
9. Factors influencing the one- and two-year growth response in children treated with growth hormone: analysis from an observational study [Text] / J. Ross, P. A. Lee, R. Gut [et al.] // International J. Pediatr. Endocrinol. — 2010. — Vol. 1. — P. 92–98.
10. Derivation and validation of a mathematical model for predicting the response to exogenous recombinant human growth hormone (GH) in prepubertal children with idiopathic GH deficiency [Text] / M. Ranke, A. Lindberg, P. Chatelain [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 1999. — Vol. 84. — P. 1174–1183.
11. *Albertsson-Wikland, K.* The effect of human growth hormone injection frequency on linear growth rate [Text] / K. Albertsson-Wikland // Acta Paediatr. Scand. — 1987. — Vol. 337. — P. 110–116.
12. *Wit, J. M.* The effect of human growth hormone therapy on skinfold thickness in growth hormone-

- deficient children [Text] / J.M. Wit, M.A. van't Hof, J.L. Van den Brande // *Europ. J. Pediatr.* — 1988. — Vol. 147. — P. 588–592.
13. A dose-response curve for human growth hormone [Text] / S.D. Frasier, G. Costin, B.M. Lippe [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 1981. — № 53. — P. 1213–1217.
 14. *Albertsson-Wikland, K.* Validated multivariate models predicting the growth response to GH treatment in individual short children with a broad range in GH secretion capacities [Text] / K. Albertsson-Wikland, B. Kriström, S. Rosberg [et al.] // *Pediatr. Res.* — 2000. — Vol. 48. — P. 475–484.
 15. Factors predicting the response to growth hormone (GH) therapy in prepubertal children with GH deficiency [Text] / S. Blethen, P. Compton, B. Lippe [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 1993. — Vol. 76. — P. 574–579.
 16. *Ranke, M.B.* Growth response in prepubertal children with idiopathic growth hormone deficiency during the first two years of treatment with human growth hormone. Analysis of the Kabi pharmacia international growth study [Text] / M.B. Ranke, O. Guilbaud // *Acta Paediatr. Scand.* — 1991. — Vol. 379. — P. 109–115.
 17. Prediction of growth response in children with various growth disorders treated with growth hormone: analyses of data from the Kabi pharmacia international growth study [Text] / M. Ranke, O. Guilbaud, A. Lindberg [et al.] // *Acta Paediatr.* — 1993. — Vol. 391. — P. 82–88.
 18. Predicting the growth response to growth hormone (GH) treatment in prepubertal and pubertal children with isolated GH deficiency-model validation in an observational setting (GeNeSIS) [Text] / C. Land, W.F. Blum, E. Shavrikova [et al.] // *J. Pediatr. Endocrinol. Metabol.* — 2007. — Vol. 20. — P. 685–693.
 19. Validation of a mathematical model predicting the response to growth hormone treatment in prepubertal children with idiopathic growth hormone deficiency [Text] / J. Vosahlo, T. Zidek, J. Lebl [et al.] // *Horm. Res.* — 2004. — Vol. 61. — P. 143–147.
 20. Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pharmacia International Growth Database) [Text] / M.B. Ranke, A. Lindberg, C.T. Cowell [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2003. — Vol. 88. — P. 125–131.
 21. The mathematical model for total pubertal growth in idiopathic growth hormone (GH) deficiency suggests a moderate role of GH dose [Text] / M.B. Ranke, A. Lindberg, D.D. Martin [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2003. — Vol. 88. — P. 4748–4753.
 22. Increased response, but lower responsiveness, to growth hormone (GH) in very young children (aged 0–3 years) with idiopathic GH deficiency: analysis of data from KIGS [Text] / M.B. Ranke, A. Lindberg, K. Albertsson-Wikland [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2005. — Vol. 90. — P. 1966–1971.
 23. Prediction of the outcome of growth hormone therapy in children with idiopathic short stature. A multivariate discriminant analysis [Text] / A. Spagnoli, G.L. Spadoni, S. Cianfarani [et al.] // *J. Pediatr.* — 1995. — Vol. 126. — P. 905–909.
 24. Prediction of growth response in prepubertal children treated with growth hormone for idiopathic growth hormone deficiency [Text] / H. Südfeld, K. Kiese, A. Heinecke [et al.] // *Acta Paediatr. Scand.* — 2000. — Vol. 89. — P. 34–37.
 25. A new and accurate prediction model for growth response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency [Text] / E. Schönau, F. Westermann, F. Rauch [et al.] // *Europ. J. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 144. — P. 13–20.
 26. *Ranke, M.B.* Observed and predicted growth responses in prepubertal children with growth disorders: guidance of growth hormone treatment by empirical variables [Text] / M.B. Ranke, A. Lindberg // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2010. — Vol. 95, (Suppl. 3). — P. 1229–1237.
 27. The first-year growth response to growth hormone treatment predicts the long-term prepubertal growth response in children [Text] / B. Kriström, J. Dahlgren, A. Niklasson [et al.] // *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* — 2009. — Vol. 9. — P. 1–10.
 28. Prediction of adult height based on automated determination of bone age [Text] // H. Thodberg, O.G. Jenni, J. Caflisch [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2009. — № 94. — P. 4868–4874.
 29. Pharmacological and physiological growth hormone stimulation tests to predict successful GH therapy in children [Text] / Anneke J. A., H. van Vught, Arie G. Nieuwenhuizen, Willem-Jan Gerver [et al.] // *J. Pediatr. Endocrinol. Metabol.* — 2009. — Vol. 22. — P. 679–694.
 30. Central laboratory reassessment of IGF-I, IGF-binding protein-3, and GH serum concentrations measured at local treatment centers in growth-impaired children: implications for the agreement between outpatient screening and the results of somatotrophic axis functional testing [Text] / B.P. Hauffa, N. Lehmann, M. Bettendorf [et al.] // *Europ. J. Endocrinol.* — 2007. — Vol. 157. — P. 597–603.
 31. *Lee, K.W.* Individualized growth hormone therapy in children: advances beyond weight-based dosing [Text] / K.W. Lee, P. Cohen // *J. Pediatr. Endocrinol. Metabol.* — 2003. — Vol. 16 (Suppl. 3). — P. 625–630.
 32. A common polymorphism of the growth hormone receptor is associated with increased responsiveness to growth hormone [Text] / C. Dos Santos, L. Essioux, C. Teinturier [et al.] // *Nat. Genet.* — 2004. — Vol. 36. — P. 720–724.
 33. The d3-growth hormone (GH) receptor polymorphism is associated with increased responsiveness to GH in Turner syndrome and short small-for-gestational-age children [Text] / G. Binder, F. Baur, R. Schweizer [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2006. — Vol. 91. — P. 659–664.
 34. Growth hormone (GH) pharmacogenetics: influence of GH receptor exon 3 retention or deletion on first-year growth response and final height in patients with severe GH deficiency [Text] / A.A. Jorge,

- F. G. Marchisotti, L. R. Montenegro [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2006. — Vol. 91. — P. 1076–1080.
35. Common polymorphisms of the growth hormone (GH) receptor do not correlate with the growth response to exogenous recombinant human GH in Ghdeficient children [Text] / A. Pilotta, P. Mella, M. Filisetti [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2006. — Vol. 91. — P. 1178–1180.
36. *Ranke, M. B.* KIGS and KIMS as tools for evidencebased medicine [Text] / M. B. Ranke, J. Dowie // *Horm. Res.* — 1999. — Vol. 51 (Suppl. 1). — P. 83–86.
37. Adult height in growth hormone (GH)-deficient children treated with biosynthetic GH [Text] / S. Blethen, J. Baptista, J. Kuntze [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 1997. — Vol. 82. — P. 418–420.
38. *Dowie, J.* What decision analysis can offer the clinical decision maker. Why outcome databases such as KIGS and KIMS are vital sources for decision analysis [Text] / J. Dowie // *Horm. Res.* — 1999. — Vol. 51 (Suppl. 1). — P. 73–82.
39. Models predicting the growth response to growth hormone treatment in short children independent of GH status, birth size and gestational age [Text] / J. Dahlgren, B. Kristrom, A. Niklasson [et al.] // *BMC Med. Inf. Decis. Mak.* — 2007. — Vol. 7. — P. 40.
40. *Kriström, B.* Prediction of the growth response of short prepubertal children treated with growth hormone [Text] / B. Kriström, J. Karlberg, K. Albertsson-Wikland // *Acta Paediatr.* — 1995. — Vol. 84. — P. 51–57.
41. On behalf of the Swedish study group for growth hormone treatment, growth response to growth hormone (GH) treatment relates to serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 in short children with various GH secretion capacities [Text] / B. Kriström, C. Jansson, S. Rosberg [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 1997. — Vol. 82. — P. 2889–2898.
42. Collagen markers deoxypyridinoline and hydroxylysine glycosides: pediatric reference data and use for growth prediction in growth hormone-deficient children [Text] // F. Rauch, M. Georg, A. Stabrey [et al.] // *Clin. Chem.* — 2002. — Vol. 48. — P. 315–322.
43. Serum bone alkaline phosphatase isoenzyme levels in normal children and children with growth hormone (GH) deficiency: a potential marker for bone formation and response to GH therapy [Text] / H. To-biume, S. Kanzaki, S. Hida [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 1997. — Vol. 82. — P. 2056–2061.
44. *Hoos, M. B.* Short-term effects of growth hormone on body composition as a predictor of growth [Text] / M. B. Hoos, K. R. Westerterp, W. J. Gerver // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2003. — Vol. 88. — P. 2569–2572.
45. *De Ridder, M. A.* Validation and calibration of the Kabi Pharmacia International Growth Study prediction model for children with idiopathic growth hormone deficiency [Text] / M. A. de Ridder, T. Stijnen, A. C. Hokken-Koelega // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2003. — Vol. 88. — P. 1223–1227.
46. Validation of a calibrated prediction model for response to growth hormone treatment in an independent cohort [Text] / M. A. de Ridder, T. Stijnen, S. L. Drop [et al.] // *Horm. Res.* — 2006. — Vol. 66. — P. 13–16.