

УДК 616-053.1-08:615.357

DOI: 10.22141/2224-0721.15.5.2019.180041

Большова О.В. , Музь Н.М. 

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

Оцінка ефективності лікування пацієнтів з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку при оптимізації дози препаратів рекомбінантного гормону росту

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019;15(5):381-385. doi: 10.22141/2224-0721.15.5.2019.180041

Резюме. Актуальність. Згідно зі світовими статистичними даними, близько 5–10 % новонароджених мають затримку внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) — народжуються з малою масою та/або низькою довжиною тіла щодо свого гестаційного віку. Внаслідок неадекватних темпів постнатального росту у таких дітей до 2-річного віку відзначається відставання в рості. Цей дефіцит прискорення росту спостерігається протягом усього дитинства і підліткового періоду, що у кінцевому підсумку призводить до низькорослості у дорослому віці. **Мета:** проаналізувати ефективність терапії різних дозових рівнів препаратів рекомбінантного гормону росту (рГР) з метою корекції росту у дітей допубертатного віку з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку. **Матеріали та методи.** Обстежені 50 дітей (16 дівчаток і 34 хлопчики) з відставанням у рості (середній вік — $6,82 \pm 0,36$ року), які народилися з ознаками ЗВУР. За результатами тестів із клонідином та інсуліном, пацієнтів з ознаками ЗВУР було розподілено на дві групи: група А — діти без соматотропної недостатності ($n = 34$; 68 %), група Б — пацієнти з дефіцитом гормону росту ($n = 16$; 32 %). Група контролю включала 34 пацієнтів (середній вік — $6,58 \pm 0,38$ року) із соматотропною недостатністю — 13 дівчаток і 21 хлопчика. Усі пацієнти отримували лікування рекомбінантним гормоном росту, починаючи з дози $0,03$ мг/кг/добу згідно з протоколом для гіпофізарного нанізму; у разі незадовільної швидкості росту дозу поступово збільшували до $0,05$ мг/кг/добу у пацієнтів групи Б. **Результати.** Вірогідне сповільнення прискорення росту в перші 6 місяців лікування рГР у дозі $0,033$ мг/кг/добу було виявлено у пацієнтів з ознаками ЗВУР без соматотропної недостатності ($p < 0,05$). При лікуванні рГР у дозі $0,05$ мг/кг/добу протягом наступних 6 місяців відбулося статистично значуще збільшення коефіцієнта стандартного відхилення SDS (Standard Deviation Score) росту пацієнтів з ознаками ЗВУР без соматотропної недостатності ($-2,0 \pm 0,14$ SDS проти $-2,58 \pm 0,15$ SDS перших 6 місяців з дозою рГР $0,033$ мг/кг/добу) ($p < 0,05$). **Висновки.** Оптимальною дозою рГР для лікування дітей з ознаками ЗВУР із соматотропною недостатністю є $0,033$ мг/кг/добу, а у пацієнтів з ознаками ЗВУР без дефіциту гормону росту — $0,05$ мг/кг/добу.

Ключові слова: внутрішньоутробна затримка росту; діти; соматотропний гормон; соматотропна недостатність; лікування

Вступ

Згідно зі світовими статистичними даними, близько 5–10 % новонароджених мають затримку внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) — народжуються з малою масою та/або низькою довжиною тіла щодо свого гестаційного віку (ГВ) [1, 2]. Критерії

діагностики «малої маси/довжини при народженні», «затримки внутрішньоутробного розвитку» не є однозначними і розрізняються між собою в різних країнах світу. За даними літератури, новонародженими з малою масою тіла/зростом вважаються діти, маса та/або довжина тіла яких при народженні мен-

© 2019. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Большова Олена Василівна, доктор медичних наук, професор, керівник відділу дитячої ендокринної патології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: evbolshova@gmail.com

For correspondence: Olena Bolshova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatric endocrine pathology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: evbolshova@gmail.com

Full list of author information is available at the end of the article.

ше -2 стандартних відхилення (Standard Deviation Score, SDS) для відповідного ГВ [3]. Дітей після 37 тижнів гестації називають доношеними новонародженими зі ЗВУР [4].

У більшості дітей, які народилися зі ЗВУР, у перші 6–24 місяці життя відзначається період бурхливого зростання. У літературі цей феномен отримав назву «постнатальний стрибок зростання», або «наздоганяючі темпи зростання» [1, 2, 5]. Ростовий стрибок дозволяє дітям відновити свою генетичну траєкторію після періоду внутрішньоутробної затримки росту. Однак приблизно 10–15 % дітей зі ЗВУР зберігають низькі темпи зростання і в постнатальному періоді. Внаслідок неадекватних темпів постнатального росту у таких дітей до 2-річного віку відзначається відставання в рості. Цей дефіцит прискорення зросту спостерігається протягом усього дитинства і підліткового періоду, що в кінцевому підсумку призводить до низькорослості у дорослому віці. За відсутності спонтанного прискорення зросту діти залишаються низькорослими (14–22 % дорослих), зріст яких менше 150 см у жінок та менше 160 см у чоловіків [6].

Сучасні рекомендації зводяться до того, що у дитини, народженої з малою масою/довжиною, необхідно вимірювати зріст, масу тіла кожні 3 місяці протягом першого року життя і далі кожні 6 місяців. У тих дітей, у яких відсутнє виражене і вірогідне збільшення зросту протягом перших 6 місяців життя, або які залишаються низькорослими (зріст нижче -2 SDS для відповідного віку) до 2 років, необхідно знайти причини, що обмежують прискорення росту і призначити відповідне лікування [7, 8].

Лікування рекомбінантним гормоном росту дітей зі ЗВУР вивчалось з початку 1970-х років [9, 10]. Початкові дані були невтішними, ймовірно, через неадекватну дозу та частоту введення рекомбінантного гормону росту. Оптимальна схема лікування рГР для дітей з ознаками ЗВУР все ще обговорюється.

Найважливіше завдання лікування рГР у дітей, які народилися зі ЗВУР, — це нормалізація зросту і, як наслідок, поліпшення психосоціального стану.

Мета роботи: проаналізувати ефективність терапії різних дозових рівнів препаратів рГР з метою корекції росту у дітей допубертатного віку з ознаками ЗВУР.

Матеріали та методи

У відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» обстежено 50 дітей: 16 дівчаток і 34 хлопчики (середній вік — $6,82 \pm 0,36$ року) з відставанням у рості, які народилися з ознаками ЗВУР.

Для визначення стимуляційного рівня соматотропного гормону (ГР) використовували тести з клонідином та інсуліном за стандартними методами [11]. За результатами тестів, пацієнтів з озна-

ками ЗВУР було розподілено на дві групи: група А — діти без соматотропної недостатності ($n = 34$; 68 %), група Б — пацієнти з дефіцитом гормону росту ($n = 16$; 32 %) — викид ГР становив менше 5 нг/мл.

Рівні інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1), тиреотропного гормону гіпофіза, вільного тироксину в крові визначали радіоімунним методом за допомогою стандартних наборів (IRMA Immunotech, Чехія). При обстеженні всі пацієнти перебували в стані еутиреозу.

Для визначення показників фізичного розвитку використовували антропометричні методи (вимірювання зросту за допомогою стадіометра System Dr. J. Keller і маси тіла — за допомогою електронних вагів SECA). Коефіцієнт стандартного відхилення (SDS) визначали за допомогою перцентильних кривих росту тіла, які отримані на основі даних антропометричних обстежень здорових дітей різного віку окремо для кожної статі (WHO Child Growth Standards, 2007). Швидкість росту розраховували за декількома показниками росту, отриманими за період щонайменше 6 місяців. Статевий розвиток оцінювали за J.M. Tanner (1962) [12].

Група контролю включала 34 пацієнти (13 дівчаток і 21 хлопчиків) без ознак ЗВУР з ізольованою (повною) соматотропною недостатністю (середній вік — $6,58 \pm 0,38$ року).

Усі пацієнти мали відставання в рості понад 2 SD від фізіологічних показників, кістковий вік був меншим від хронологічного більше ніж на 2 роки. Кістковий вік визначали на підставі порівняння рентгенограм кистей рук хворого і нормативів для відповідного віку та статі за атласом W.W. Greulich, S.P. Pyle (1993).

Усі пацієнти отримували лікування рГР, починаючи з дози 0,03 мг/кг/добу, згідно з протоколом для гіпофізарного нанізму [13]; у разі незадовільної швидкості росту дозу поступово збільшували до 0,05 мг/кг/добу у пацієнтів групи Б. Рекомбінантний гормон росту вводили 1 раз на добу підшкірно перед сном. Моніторинг показників росту тіла проводили кожні 3 місяці протягом 12 місяців лікування.

Упродовж дослідження дотримувались принципів біоетики: основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (04.04.1997), ГСР (1996), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Усі обстежені особи власноруч і добровільно підписали інформовану згоду про участь у дослідженні. Дослідження проведене зі схвалення комісії з біомедичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» (протокол № 6 від 24.01.2019 р.).

Статистичну обробку результатів дослідження виконували з використанням статистичних програм Microsoft Excel. Результати надано у вигляді серед-

ніх значень та їх стандартної похибки ($M \pm m$). Статистичну вірогідність оцінювали за параметричним t-критерієм Стьюдента. Різниця в результатах вважалась вірогідною при $p < 0,05$.

Результати

Встановлено, що діти з ознаками ЗВУР без дефіциту ГР (група А) мали більший коефіцієнт стандартного відхилення (SDS) довжини тіла при народженні — $-2,27 \pm 0,06$ SDS проти $-2,46 \pm 0,12$ SDS групи Б, хоча вірогідної різниці між показниками не відзначено ($p > 0,05$). Вірогідної різниці між SDS маси тіла дітей обох груп при народженні не виявлено ($-1,95 \pm 0,10$ SDS проти $1,99 \pm 0,29$ SDS; $p > 0,05$).

На початку лікування не виявлено статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$) між SDS росту груп А і Б ($-2,83 \pm 0,12$ SDS проти $-2,69 \pm 0,16$ SDS).

Терапію рГР отримували усі діти з ознаками ЗВУР, дотримуючись дозових рекомендацій для хворих на гіпофізарний нанізм, а саме $0,03$ мг/кг/добу. При аналізі результати лікування рГР дітей групи А протягом 6 місяців спостерігали менший ростовий ефект, ніж у групі Б. Причиною цього може бути аномальна модель секреції ГР, яка включає підвищену частоту піків ГР і знижену їх амплітуду, що поєднується з підвищеним рівнем базальної секреції. Висловлено припущення про можливі порушення в каскаді ГР на різних рівнях, включаючи зниження чутливості до гормону росту та/або ІРФ-1, що може спричинювати недостатнє прискорення темпів росту у цих дітей [14].

Вірогідне сповільнення прискорення росту в перші 6 місяців лікування рГР у дозі $0,033$ мг/кг/добу було виявлено у пацієнтів з ознаками ЗВУР без соматотропної недостатності ($p < 0,05$). Різниця у показниках швидкості росту, значення приросту росту у групі А відповідало $2,24 \pm 0,06$ см, водночас як у групі Б і групі пацієнтів із соматотропною недостатністю було $5,54 \pm 0,22$ см і $5,65 \pm 0,14$ см відповідно (рис. 1). Середнє значення приросту росту між пацієнтами групи Б і контролю було майже ідентичним.

У дітей з ознаками ЗВУР групи А з незадовільною приростом дозу рГР збільшили до $0,05$ мг/кг/добу, а пацієнти групи Б продовжували отримувати рГР у дозі $0,033$ мг/кг/добу. У разі застосування рГР в дозі $0,05$ мг/кг/добу протягом наступних 6 міся-

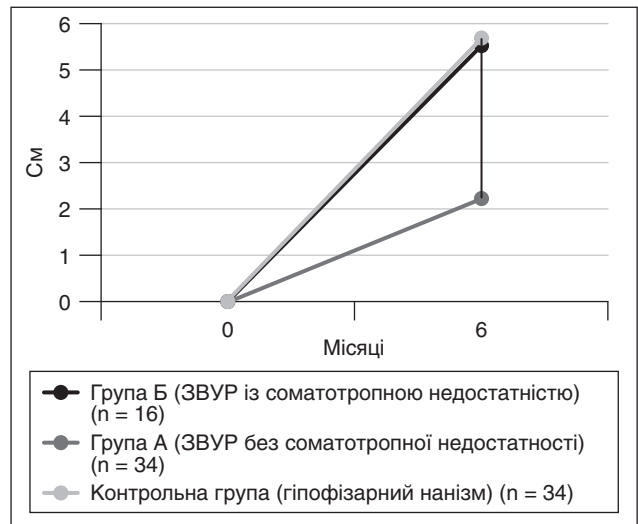


Рисунок 1. Показники приросту росту ($M \pm m$, см) на тлі лікування рГР у дозі $0,033$ мг/кг/добу протягом 6 місяців у дітей з ознаками ЗВУР і гіпофізарним нанізмом

ців відбулось статистично значуще збільшення SDS росту пацієнтів з ознаками ЗВУР без соматотропної недостатності ($-2,00 \pm 0,14$ SDS проти $-2,58 \pm 0,15$ SDS перших 6 місяців з дозою рГР $0,033$ мг/кг/добу). У пацієнтів групи Б протягом усього періоду лікування статистично значущих коливань у SDS росту порівняно з контрольною групою не відбувалось (табл. 1).

Група А — доза $0,03$ мг/кг/добу в перші 6 місяців, доза $0,05$ мг/кг/добу у наступні 6 місяців; група Б — доза $0,033$ мг/кг/добу.

Обговорення

P. Bang et al. [15] стверджували, що ефективність лікування рГР повинна бути клінічно значущою, маючи на увазі, що лікування повинно швидко зменшити різницю в рості між пацієнтами з низькорослістю та однолітками нормального росту, тобто сприяти приросту у SDS росту принаймні на $0,5$ SD протягом першого року.

Цей критерій ґрунтується на спостереженні, що зміни у зростанні показників SDS з року в рік у дітей із нормальним ростом можуть доходити до $0,3$ SD [16]. Отже, щоб реакція на лікування рГР вважалась ефективною, зміна SDS росту повинна бути принаймні вище $0,3$ SD.

Таблиця 1. Динамічні показники SDS росту дітей з ознаками ЗВУР із соматотропною недостатністю і без дефіциту ГР за умов застосування різних доз рГР (SDS росту $M \pm m$, SDS)

| Термін лікування, місяці | ЗВУР без соматотропної недостатності, група А (n = 34) | ЗВУР із соматотропною недостатністю, група Б (n = 16) | Контрольна група (n = 34) |
|--------------------------|--|---|---------------------------|
| 0 | $-2,83 \pm 0,12$ | $-2,69 \pm 0,16$ | $-2,82 \pm 0,12$ |
| 6 | $-2,58 \pm 0,15$ | $-2,09 \pm 0,16$ | $-2,27 \pm 0,13$ |
| 12 | $-2,00 \pm 0,14^{**}$ | $-1,80 \pm 0,15^{**}$ | $-1,84 \pm 0,12$ |

Примітки: * — $p < 0,05$ — вірогідна різниця змін показників до та після лікування рГР; ** — $p > 0,05$ — різниця змін показників протягом 12 місяців лікування між групами А і Б, соматотропна недостатність не є вірогідною.

В нашому дослідженні протягом 6 місяців лікування рГР у дозі 0,05 мг/кг/добу пацієнтів з ознаками ЗВУР без соматотропної недостатності SDS росту збільшилось на 0,58 SD, що у 0,23 раза більше, ніж при лікуванні рГР у дозі 0,033 мг/кг/добу. Аналізуючи отримані дані (табл. 1), автори виявили, що при порівнянні SDS росту у пацієнтів групи А через 12 місяців лікування рГР у дозі 0,05 мг/кг/добу та групи Б і контрольної групи, які отримували рГР у дозі 0,033 мг/кг/добу, статистично значущої різниці не виявлено.

У пацієнтів з ознаками ЗВУР без наявного дефіциту ГР ми не виявили статистично значущої різниці ($p > 0,05$) рівнів SDS ІФР-1 на початку лікування ($-0,33 \pm 0,14$ SDS) та через 6 місяців терапії ($1,26 \pm 0,15$ SDS). У дослідженні van Dijk та співавт. були виявлені значно вищі рівні ІФР-1 протягом лікування рГР у допубертатних дітей [17]. На противагу цьому, в проспективному дослідженні R. Rapaport та співавт. підвищення середнього SDS ІФР-1 було не вище 1,03 SD [18]. В нашому дослідженні рівень SDS ІФР-1 через 6 місяців лікування рГР у дозі 0,05 мг/кг/добу не перевищив 2 SD. Регулярний контроль ІФР-1 на тлі проведеного лікування (1 раз на 3–6 місяців) є показником безпеки терапії й індикатором необхідності оптимізації доз [19].

Негативних явищ, пов'язаних із застосуванням рГР у дозі 0,05 мкг/кг/добу, протягом усього періоду лікування автори не спостерігали.

Висновки

Позитивним критерієм ефективності лікування рГР вважається зміна SDS росту більше ніж на +0,5 у перший рік терапії. Якщо відповідь на терапію неадекватна, необхідно додаткове обстеження з метою виявлення чинників, що впливають на ефективність лікування, оцінки комплаєнтності, дози рекомбінантного гормону росту.

Оптимальною дозою рГР для лікування дітей з ознаками ЗВУР із соматотропною недостатністю є 0,033 мг/кг/добу, а у пацієнтів з ознаками ЗВУР без дефіциту гормону росту — 0,05 мг/кг/добу.

Лікування рГР низькорослих дітей з ознаками ЗВУР є ефективним, без серйозних побічних ефектів і вимагає стандартного моніторингу з боку педіатра-ендокринолога.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Albertsson-Wikland K, Boguszewski M, Karlberg J. Children born small-for-gestational: postnatal growth and hormonal status. *Horm Res.* 1998;49 Suppl 2:7-13. doi: 10.1159/000053080.
2. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Paediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Mar;92(3):804-10. doi: 10.1210/jc.2006-2017.

3. Peleg D, Kennedy CM, Hunter SK. Intrauterine Growth Restriction: Identification and Management. *Am Fam Physician.* 1998 Aug;58(2):453-60, 466-7.

4. Krishnamurthy MB, Popiel A, Malhotra A. Screening investigations in small-for-gestational-age near-term and term infants. *Eur J Pediatr.* 2017 Dec;176(12):1707-1712. doi: 10.1007/s00431-017-3031-8.

5. De Zegher F. Endocrinology of small-for gestation-age children: recent advances. *Horm Res* 2004;62(suppl 3):141-142. doi: 10.1159/000080516.

6. Rosilio M, Carel JC, Ecosse E, Chaussainon JL. Adult height of prepubertal short children born small for gestational age treated with GH. *Eur J Endocrinol.* 2005 Jun;152(6):835-43. doi: 10.1530/eje.1.01916.

7. Bolshova O, Sprynchuk N, Muz N, Vyshnevskaya O, Kulchitska N. Clinical features and hormonal status of children born small for gestational age. *Pediatr. Vostochnaia Evropa.* 2015;(9):79-87. (in Russian).

8. Van der Steen M, Hokken-Koelega A. Growth and metabolism in children born small for gestational age. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016 Jun;45(2):283-94. doi: 10.1016/j.ecl.2016.01.008.

9. Grunt JA, Enriquez AR, Daughaday WH. Acute and long-term responses to hGH in children with idiopathic small-of-dates dwarfism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1972 Jul;35(1):157-68. doi: 10.1210/jcem-35-1-157.

10. Tanner J, Whitehouse RH, Hughes PC, Vince FP. Effect of human growth hormone treatment for 1 to 7 years on the growth of 100 children with growth hormone deficiency, low birth weight, inherited smallness, Turner's syndrome, and other complaints. *Arch Dis Child.* 1971 Dec;46(250):745-82. doi: 10.1136/adc.46.250.745.

11. Ranke MB. Growth hormone deficiency: diagnostic principles and practice. In: Ranke MB, Mullis PE, editors. *Diagnostics of endocrine function in children and adolescents.* 4th ed. Basel: Karger; 2011. 102-137 pp. doi: 10.1159/000327405.

12. Tanner JM, Davies PS. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for north American children. *J Pediatr.* 1985 Sep;107(3):317-29. doi: 10.1016/s0022-3476(85)80501-1.

13. Ministry of Health of Ukraine. Order on April 24, 2006 № 254. On Adoption of Protocols for the Provision of Medical Care to Children in Children's Endocrinology. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0254282-06?lang=uk>. Accessed: April 24, 2006. (in Ukrainian).

14. Labarta JI, Ruiz JA, Molina I, De Arriba A, Mayayo E, Longás AF. Growth and growth hormone treatment in short stature children born small for gestational age. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2009 Feb;6 Suppl 3:350-7.

15. Bang P, Ahmed SF, Argente J, et al. Identification and management of poor response to growth-promoting therapy in children with short stature. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Aug;77(2):169-81. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04420.x.

16. Karlberg J, Fryer JG, Engström 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.

17. Van Dijk M, Mulder P, Houdijk M, et al. High serum levels of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-I (IGF-I) during high-dose GH treatment in short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Apr;91(4):1390-6. doi: 10.1210/jc.2005-1663.

18. Rapaport R, Lee P, Ross J, Saenger P, Ostrow V, Piccoli G. Growth hormone therapy in children born small for gestational age: results from the ANSWER program. *Endocr Connect.* 2018 Aug 23. pii: EC-18-0286. doi: 10.1530/EC-18-0286.

19. Cutfield WS, Lindberg A, Rapaport R, Wajnrach MP, Saenger P. Safety of growth hormone treatment in children born small for gestational age: the US trial and KIGS analysis. *Horm Res.* 2006;65 Suppl 3:153-9. doi: 10.1159/000091719.

Отримано/Received 05.08.2019

Рецензовано/Revised 21.08.2019

Прийнято до друку/Accepted 29.08.2019 ■

Information about authors

Olena Bolshova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatric endocrine pathology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0003-1999-6031>

Natalia Muz, physician pediatric endocrinologist, Department of pediatric endocrine pathology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0002-1562-2174>

Большова Е.В., Музь Н.Н.

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

Оценка эффективности лечения пациентов с признаками задержки внутриутробного развития при оптимизации дозы препаратов рекомбинантного гормона роста

Резюме. Актуальность. Согласно мировым статистическим данным, около 5–10 % новорожденных имеют задержку внутриутробного развития (ЗВУР) — рождаются с малой массой и/или низкой длиной тела относительно своего гестационного возраста. В результате неадекватных темпов постнатального роста у таких детей до 2-летнего возраста отмечается отставание в росте. Данный дефицит ускорения роста наблюдается в течение всего детства и подросткового периода, что в конечном итоге приводит к низкорослости во взрослом возрасте. **Цель:** проанализировать эффективность терапии различных дозовых уровней препаратов рекомбинантного гормона роста (рГР) с целью коррекции роста у детей допубертатного возраста с признаками задержки внутриутробного развития. **Материалы и методы.** Обследованы 50 детей (16 девочек и 34 мальчика) с отставанием в росте (средний возраст — $6,82 \pm 0,36$ года), которые родились с признаками ЗВУР. По результатам тестов с клонидином и инсулином, пациенты с признаками ЗВУР были распределены на две группы: группа А — дети без соматотропной недостаточности ($n = 34$; 68 %), группа Б — пациенты с дефицитом гормона роста ($n = 16$; 32 %). Группа контроля включала 34 пациента (средний возраст — $6,58 \pm 0,38$ года) с соматотропной недостаточностью — 13 девочек и 21 мальчика.

Все пациенты получали лечение рГР, начиная с дозы 0,03 мг/кг/сут, согласно протоколу для гипопитарного нанизма; в случае неудовлетворительной скорости роста дозу постепенно увеличивали до 0,05 мг/кг/сут у пациентов группы Б. **Результаты.** Достоверное замедление ускорения роста в первые 6 месяцев лечения рГР в дозе 0,033 мг/кг/сут было выявлено у пациентов с признаками ЗВУР без соматотропной недостаточности ($p < 0,05$). При лечении рГР в дозе 0,05 мг/кг/сут в течение следующих 6 месяцев произошло статистически значимое увеличение коэффициента стандартного отклонения SDS (Standard Deviation Score) роста пациентов с признаками ЗВУР без соматотропной недостаточности ($-2,0 \pm 0,14$ SDS против $-2,58 \pm 0,15$ SDS первых 6 месяцев с дозой рГР 0,033 мг/кг/сут) ($p < 0,05$). **Выводы.** Оптимальная доза рГР для лечения детей с признаками задержки внутриутробного роста с соматотропной недостаточностью — 0,033 мг/кг/сут, а у пациентов с признаками ЗВУР без дефицита гормона роста — 0,05 мг/кг/сут.

Ключевые слова: внутриутробная задержка роста; дети; соматотропный гормон; соматотропная недостаточность; лечение

O.V. Bolshova, N.M. Muz

State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Evaluating treatment effectiveness in small for gestational age children by optimizing growth hormone dose

Abstract. Background. According to world statistics, about 5–10 % of newborns are small for gestational age (SGA). They can have inadequate rates of postnatal growth during first two years of life. This growth deficiency is observed throughout childhood and adolescence, which ultimately leads to short stature in adulthood. The purpose was to analyze the efficacy of different doses of recombinant growth hormone (rGH) therapy in order to correct growth in pre-pubertal children born small for gestational age. **Materials and methods.** Fifty children born small for gestational age (16 girls and 34 boys with mean age of 6.82 ± 0.36 years) with growth failure were examined. According to the results of clonidine and insulin tests, SGA patients were divided into two groups: group A — children without growth hormone deficiency ($n = 34$; 68 %), group B — patients with growth hormone deficiency ($n = 16$; 32 %). The control group included 34 persons (13 girls and 21 boys with mean age of 6.58 ± 0.38 years) with growth hormone deficiency. All patients received rGH treatment start-

ing with a dose of 0.03 mg/kg/day according to the pituitary hormone deficiency protocol, and in case of slow growth rate, the dose was gradually increased to 0.05 mg/kg/day in group B patients. **Results.** A significant slowdown in growth acceleration in the first 6 months of rGH treatment at dose of 0.033 mg/kg/day was found in SGA patients without growth hormone deficiency ($p < 0.05$). The rGH treatment at a dose of 0.05 mg/kg/day for the next 6 months showed a statistically significant increase in growth standard deviation score (SDS) of SGA patients without growth hormone deficiency (-2.00 ± 0.14 SDS vs. -2.58 ± 0.15 SDS in the first 6 months with rGH dose of 0.033 mg/kg/day) ($p < 0.05$). **Conclusions.** The optimal dose of rGH treatment in small for gestational age children with growth hormone deficiency is 0.033 mg/kg/day, and in SGA patients without growth hormone deficiency — 0.05 mg/kg/day.

Keywords: small for gestational age; children; somatotropin; growth hormone deficiency; treatment