

УДК 612.433.65:616-053.7-056.4:615.356.357

Д.А. Кваченюк, О.В. Большова

Оцінка ефективності комбінованої терапії препаратами рекомбінантного гормону росту та вітаміну D дітей препубертатного віку із соматотропною недостатністю

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 3(131): 31-36. doi 10.15574/SP.2023.131.31

For citation: Kvacheniuk DA, Bolshova OV. (2023). Evaluation of the effectiveness of combined therapy of pre-pubertal children with Growth hormone deficiency with recombinant growth hormone and vitamin D drugs. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(131): 31-36. doi 10.15574/SP.2023.131.31.

Лікування соматотропної недостатності (СН) залишається однією з важливих проблем дитячої ендокринології. Починаючи з 1985 р. рекомбінантний гормон росту (рГР) широко застосовується для коригування показників росту дітей з СН. Накопичено достатній клінічний досвід застосування препаратів рГР, доведено ефективність і безпечність терапії рГР у дітей та підлітків із різними формами низькорослості. Однак існує низка факторів, які можуть доволі суттєво впливати на досягнення фінального росту в дорослому віці — широкий діапазон чутливості до екзогенного гормону росту (ГР), ступінь дефіциту ендогенного ГР, комплаєнтність пацієнта та інші невизначені фактори. Пацієнти з дефіцитом ГР потребують довготривалого лікування, ефективність якого з часом суттєво знижується, що спонукає до пошуку оптимальних шляхів лікування.

Мета — оцінити ефективність комбінованої терапії дітей препубертатного віку з СН препаратами рГР та вітаміну D.**Матеріали та методи.** Обстежено 23 дитини препубертатного віку з ізольованою СН, які застосовували монотерапію рГР протягом 3 років. У разі зниження ефективності монотерапії до комплексу лікування додано препарати вітаміну D. Рівень 25(OH)D у сироватці крові визначено імунохемилюмінесцентним методом на мікрочастинках («Abbott», США). Рівні ГР та інсуліно-подібного чинника росту-1 досліджено методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів «Immulite 2000 XPI».**Результати.** Наприкінці першого року монотерапії рГР всі пацієнти показали суттєву ($p < 0,05$) прибавку в рості. Однак вже після другого та третього років лікування швидкість росту (ШР) у всіх пацієнтів знижувалася. Збільшення ШР за третій рік лікування рГР було вірогідно нижчим ($p < 0,05$), ніж за перший рік. Завдяки додаванню препарату вітаміну D призупинилося подальше зниження ШР після третього року монотерапії рГР. Збільшення ШР за перший рік застосування комбінованої терапії було вірогідно ($p < 0,05$) вищим, ніж за третій рік лікування монотерапією рГР. Така ж тенденція спостерігалась і після другого року комбінованої терапії.**Висновки.** За наявності зниження ефективності терапії препаратами рГР після перших 3 років лікування вважається доцільним застосування комбінованої терапії дітей з СН препаратами рГР та вітаміном D.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: соматотропна недостатність, діти, лікування гормоном росту, вітамін D.

Evaluation of the effectiveness of combined therapy of pre-pubertal children with Growth hormone deficiency with recombinant growth hormone and vitamin D drugs

D.A. Kvacheniuk, O.V. Bolshova

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

The treatment of somatotrophic insufficiency (SI) remains one of the most important problems in paediatric endocrinology. Since 1985, recombinant growth hormone (rGH) has been widely used to correct the growth of children with SI. Sufficient clinical experience has been gained in the use of rGH preparations, and the efficacy and safety of rGH therapy in children and adolescents with various forms of short stature has been proven. However, there are a number of factors that can have a significant impact on the achievement of final height in adulthood, including a wide range of sensitivity to exogenous growth hormone (GH), the degree of endogenous GH deficiency, patient compliance, and other uncertain factors. Patients with GH deficiency require long-term treatment, the effectiveness of which decreases significantly over time, prompting the search for optimal treatment options.

Purpose — to evaluate the effectiveness of combined therapy of pre-pubertal children with SI with rGH and vitamin D drugs.**Materials and methods.** 23 pre-pubertal children with isolated SI were examined, who took monotherapy with rGH for 3 years. When the effectiveness of monotherapy decreases, vitamin D are added to the treatment complex. The level of 25(OH)D in blood serum is determined by the immunochemiluminescence method on microparticles (Abbott, USA). The levels of GH and insulin-like growth factor-1 were studied by solid-phase enzyme immunoassay using Immulite 2000 XPI kits.**Results.** At the end of the first year of rGH monotherapy, all patients showed a significant ($p < 0,05$) increase in height. However, already after the second and third years of treatment, height velocity (HV) decreased in all patients. The increase in HV in the third year of treatment with rGH was significantly lower ($p < 0,05$) than in the first year. Thanks to the addition of vitamin D, the further decrease in HV was stopped after the third year of monotherapy with rGH. The increase in HV during the first year of combined therapy was significantly ($p < 0,05$) greater than during the third year of treatment with rGH monotherapy. The same trend was observed after the second year of combined therapy.**Conclusions.** In the presence of a decrease in the effectiveness of therapy with rGH after the first years of treatment, it is considered appropriate to use combined therapy of children with SI with rGH and vitamin D.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: growth hormone deficiency, children, growth hormone treatment, vitamin D.

Вступ

Соматотропна недостатність (СН), описана як «лікування педіатричних пацієнтів із затримкою росту через неадекватну секрецію ендogenous гормона росту», стала першим показанням для призначення рекомбінантного гормона росту (рГР) людини, схваленого у 1985 р. Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США [16]. Чіткою рекомендацією комітету з лікарських засобів, терапії та етики Педіатричного ендокринного товариства (2016) є використання рГР для досягнення прийнятного дорослого росту і запобігання екстремально низького росту в дітей і підлітків із СН [16]. Визначення необхідної дози препарату рГР проводять на основі показників маси тіла (МТ) або площі поверхні тіла; середня доза зазвичай становить у дітей із СН 0,16–0,24 мг/кг/тиждень (22–35 мкг/кг/добу) з індивідуальним підбором надалі. Лікування проводять під контролем рівнів інсуліноподібного чинника росту-1 (ІПЧР-1) у сироватці крові. Дозу рГР знижують, якщо рівні ІПЧР-1 перевищують лабораторно визначений нормальний діапазон для віку або стадії статевого дозрівання пацієнта. Лікування припиняють індивідуально після досягнення швидкості росту (ШР) менше 2–2,5 см/рік. На практиці зазвичай припускають, що ріст наближається до кінця, якщо ШР менше 2 см/рік і кістковий вік перевищує 14 років у дівчат і 16 років у хлопчиків [14]. У дітей і підлітків головною метою лікування рГР насамперед є корекція показників росту (швидке наздоганяюче зростання – catch-upgrowth, фізіологічна динаміка росту, відповідний час і ступінь статевого дозрівання та досягнення дорослого росту в межах нормального діапазону), а також нормалізація складу тіла та низки біохімічних показників [9,26,34]. Критерії незадовільної відповіді на лікування рГР: Δ ШР <2 см/рік, стандартне відхилення (standard deviation score – SDS) ШР <0 або Δ SDS росту <0,3/рік протягом перших 6–12 місяців терапії [2].

Застосування рГР приводить до суттєвого збільшення росту в дитинстві та остаточного росту дорослого. Однак, незважаючи на великий, довгостроковий досвід та результати сучасних режимів лікування застосування препаратів рГР, все ще існує значна частка дітей, які не досягають дорослого росту в межах норми [5,32].

Причини низької ефективності лікування рГР на сьогодні точно не з'ясовані. Запропоновано декілька граничних рівнів для розрізнення нормальної та поганої відповіді протягом першого року лікування з урахуванням багатьох показників [1,11,24,29]. Однак порівняння привели до суперечливих результатів [3], не враховувалася забезпеченість дитини вітамінами/мікроелементами. Крім того, оцінку ефективності лікування рГР у переважній більшості досліджень проведено в перший рік лікування (коли зазвичай реєструється найбільша прибавка в рості) [1,30]. Вважають, що результати 1 та 2-го року терапії рГР і визначають загальний ростовий ефект та загальний успіх лікування [1,22]. Однак клінічні спостереження свідчать, що ШР пацієнтів із неорганічною формою СН залежить від тривалості лікування. Так, S. Straetemans та співавт. (2021) показали, що прибавка в рості за перший рік лікування рГР становила 9,28 см/рік, за другий рік – 7,76 см/рік, за третій рік – 6,69 см/рік, незважаючи на достатньо високі дози рГР [31]. Аналогічні результати отримано в пацієнтів з органічною формою СН: ШР у перший рік становила 8,6 см, у другий рік – 7,2 см, у третій рік лікування рГР – 5,9 см [20]. Тобто існує широка варіабельність реакції на терапію рГР, імовірно, через проблеми з комплаєнсом, тяжкістю дефіциту ГР і чутливістю пацієнта до рГР [28,31], або була пов'язана з іншими факторами, і ефективність лікування рГР у багатьох випадках із плином часу може суттєво знижуватися. У зв'язку з чим необхідно проводити пошук шляхів для вдосконалення схем терапії таких пацієнтів.

Мета дослідження – оцінити ефективність комбінованої терапії дітей препубертатного віку з СН препаратами ГР і вітаміну D (віт D).

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 23 дитини (60,89% хлопчиків) з ізольованою формою СН (віком від 7 до 10 років), які перебували на обстеженні у відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». До дослідження залучено пацієнтів, які не отримували препаратів кальцію, віт D упродовж \geq 12 місяців. Препарати рГР до звернення в клініку не призначалися. Рівні тиреотропного гормона гіпофізу досліджено імунорадіометричним методом за допомогою стандартних наборів («Immunotechkit», Чехія). Усі пацієнти перебували в стані

Таблиця

Динаміка швидкості росту в дітей з ізольованою соматотропною недостатністю залежно від схеми терапії

Тривалість лікування	До лікування, прибавка в рості (см) SDS	Монотерапія ГР, прибавка в рості (см) SDS	Комбінована терапія рГР + вітамін D, прибавка в рості (см) SDS
0 місяців	0,36±0,03 -3,47±0,29	–	–
12 місяців	–	12,13±0,12* -2,65±0,28	9,85±0,17** -0,75±0,18
24 місяці	–	10,07±0,19* -1,96±0,24	9,47±0,17* -0,297±0,17
36 місяців	–	8,89±0,18** -1,47±0,21	–

Примітки: * — вірогідність зі ШР до лікування ($p < 0,05$); ** — вірогідність різниці ШР порівняно зі ШР за перший рік монотерапії рГР ($p < 0,05$).

еутиреозу. В 4 осіб на момент обстеження, крім суттєвого дефіциту ГР, встановлено дефіцит тиреотропного гормону гіпофізу і призначено препарати лево-тироксину в дозі 25–50 мкг/добу.

Для вивчення показників фізичного розвитку використано антропометричні методи: вимірювання росту за допомогою стадіометра «Harpenderstadiometr» («HoltainLtd», Велика Британія), а МТ — за допомогою електронних ваг «TanitaBC 587» (Японія). Коефіцієнт SDS показників росту вираховано за допомогою перцентильних кривих росту тіла, отриманих на основі даних антропометричних обстежень здорових дітей різного віку та статі [37]. Для визначення кісткового віку використано атлас W.W. Greulich, S.P. Pyle [15].

Діагностика СН ґрунтувалася на дослідженні фонового значення і піку викиду ГР на тлі фармакологічної стимуляції (проби з клонідином та інсуліном). Клінічними показаннями до проведення стимуляційних проб були: зниження швидкості лінійного росту (у середньому — < 4 см за рік) та відставання в рості ≥ 2 SDS від нормального значення росту для відповідного віку та статі, затримка кісткового віку ≥ 2 роки. За норму стимульованої секреції ГР при стандартних тестах прийнято рівні ≥ 10 нг/мл [25]. Рівні ГР та ІПЧР-1 досліджено методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів «Immulite 2000 ХРІ».

Рівень 25(ОН)D у сироватці крові визначено імунохемілюмінесцентним методом на мікрочастинках («Abbott», США). Результати оцінено відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства ендокринологів: до 50 нмоль/л — дефіцит віт D; 50–75 нмоль/л — недостатність; 75–100 нмоль/л — норма, > 100 нмоль/л — гіпервітаміноз [33].

Статистичні методи. Статистичну обробку результатів дослідження виконано з використанням статистичних програм «Microsoft

Excel» і застосуванням методів варіаційної статистики. Результати подано у вигляді середніх значень та їхньої стандартної похибки ($M \pm m$). Статистичну вірогідність оцінено за параметричним t-критерієм Стьюдента. Різницю в результатах прийнято вірогідною при $p < 0,05$.

Дослідження виконано відповідно до основних положень біоетики Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (4 квітня 1997 року), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації щодо етичних принципів проведення медичних досліджень за участю людей (1964–2013 рр.). Комісією з біомедичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» під час дослідження не виявлено порушень морально-правових норм. Інформовану згоду отримано від учасників та їхніх батьків.

Результати дослідження та їх обговорення

Препарат рГР призначали в стандартній дозі 0,033 мг/кг/добу. Спостереження в динаміці показали, що ШР до початку лікування рГР становила не більше 0,6 см/рік (табл.), а в середньому — $0,36 \pm 0,03$ см/рік. Рівні ІПЧР-1 у сироватці крові у всіх пацієнтів були на дуже низькій межі та становили в середньому $96,61 \pm 13,9$ нг/мл (референтні значення — 80–233 нг/мл). У кінці першого року монотерапії рГР всі пацієнти незалежно від статі показали суттєву ($p < 0,05$) прибавку в рості — 10,80–14,00 см (у середньому — $12,14 \pm 0,12$ см/рік), що відповідає дуже хорошій відповіді на лікування. Ефективність лікування підтверджувалася вірогідним підвищенням рівнів ІПЧР-1.

Однак вже після другого і третього років лікування ШР у всіх пацієнтів знижувалася та становила в середньому $10,07 \pm 0,19$ і $8,89 \pm 0,18$ см/рік, відповідно. Збільшення ШР за третій рік лікування тільки рГР було вірогідно нижчим ($p < 0,05$), ніж за перший рік. Отри-

мані результати узгоджуються з дослідженнями Н.Н. Lim (2022), в яких показники росту, Δ SDS росту і ШР (см/рік) були найвищими в перший рік (0,84 і 8,84), а потім зменшувалися з часом (0,44 і 7,48 у другий рік і 0,25 і 6,66 у третій рік) [20]. Зниження ефективності терапії відмічено також і іншими дослідниками [23,24,27]. Більш того, I.P. Hughes та співавт. (2012) показали, що в дітей з ідіопатичним дефіцитом ГР Δ SDS росту був приблизно в 3 рази вищим у перший рік (0,92), ніж у другий (0,32) і третій (0,30) роки [18]. Раніше отримані нами результати [4] засвідчили, що додавання препарату віт D до терапії рГР сприяло вірогідному прискоренню росту (у середньому на 0,8 см через 6 місяців після лікування, $p < 0,05$) у пацієнтів із низькорослістю внаслідок затримки внутрішньоутробного розвитку. Проведений кореляційний аналіз показав прямий зв'язок між вмістом віт D і SDS ІЧР-1, ростом у дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку [27]. Рівень віт D зазвичай був нижчим у пацієнтів із дефіцитом ГР, ніж у контрольній групі, з перемінною поширеністю недостатності або дефіциту [6,8,10]. Виявлено позитивну кореляцію між віт D і вихідним рівнем ГР ($p < 0,001$) [10]. Припущено тісний взаємозв'язок між ГР, ІЧР-1 та віт D [7,17].

Враховуючи дані літератури [21] і результати власних попередніх досліджень, додали до комплексу терапії препарат віт D у вікових дозах 2000–4000 МО/добу залежно від показників віт D та МТ.

Встановлено, що за перший рік комбінованого лікування препаратами рГР та віт D збільшення ШР було меншим, ніж за перший рік монотерапії рГР ($p < 0,05$), за другий рік – практично не відрізнялося ($p > 0,05$) від ШР за другий і третій роки монотерапії рГР. Однак,

якщо ШР при лікуванні тільки рГР прогресивно знижувалася, то за два роки застосування комбінованої терапії рГР+віт D цей показник залишався стабільним і прийнятним для корекції показників росту. Рівні ІЧР-1 у сироватці крові показали стабільні показники та були в межах вікових реферативних значень, що вказало на збереження позитивного впливу комбінованої схеми лікування.

Тобто завдяки додаванню препарату віт D призупинилося подальше зниження ШР після третього року монотерапії рГР. Крім того, збільшення ШР за перший рік застосування комбінованої терапії було вірогідно ($p < 0,05$) більшим, ніж за третій рік лікування монотерапією рГР. Така ж тенденція спостерігалась і після другого року комбінованої терапії. Різниця в прирості за перший рік комбінованого лікування рГР та віт D та за другий рік була статистично не значущою ($p > 0,05$). Отримані результати корелювали з думкою E. Witkowska-Sędek та співавт. (2016) про те, що доповнення раціону віт D позитивно впливає на ефект рГР на формування кісткової тканини та може посилити ефективність терапії рГР [36].

Отже, не можна виключити впливу віт D на ріст дитини [13,17,35], що надає передумови для продовження пошуків оптимізації терапії дітей та підлітків із порушенням росту з урахуванням особливостей взаємозв'язку між віт D і системою ГР/ІЧР-1.

Висновки

За наявності зниження ефективності терапії препаратами рГР після перших років лікування доцільним є застосування комбінованої терапії дітей з СН препаратами рГР і віт D.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bakker B, Frane J, Anhalt H, Lippe B, Rosenfeld RG. (2008). Height Velocity Targets from the National Cooperative Growth Study for First-Year Growth Hormone Responses in Short Children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 93 (2): 352–357. doi: 10.1210/jc.2007–158110.1210/jc.2007–1581.
2. Bang P, Ahmed SF, Argente J, Backeljauw P, Bettendorf M, Bona G, Savage MO et al. (2012). Identification and management of poor response to growth-promoting therapy in children with short stature. *Clinical Endocrinology*. 77 (2): 169–181. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04420.x.
3. Bang P, Bjercknes R, Dahlgren J, Dunkel L, Gustafsson J, Juul A, Åberg V et al. (2011). A Comparison of Different Definitions of Growth Response in Short Prepubertal Children Treated with Growth Hormone. *Hormone Research in Paediatrics*. 75 (5): 335–345. doi: 10.1159/000322878.
4. Bolshova OV, Muz NM, Kvacheniuk DA, Ryznychuk MO. (2020). Сposиб лікування низькорослості у осіб препубертатного віку із затримкою внутрішньоутробного розвитку. Патент 143159 Україна. No. u202001200; заявл. 24.02.2020; опубл. 10.07.2020, Біул. No. 13 [Большова ОВ, Музь НМ, Кваченюк ДА, Ризничук МО. (2020). Сposіб лікування низькорослості у

- осіб препубертатного віку із затримкою внутрішньоутробного розвитку. Патент 143159 Україна. № u202001200; заявл. 24.02.2020; опубл. 10.07.2020, Бюл. № 13].
5. Bolshova OV, Muz NM. (2019). Otsinka efektyvnosti likuvannya patsientiv z oznakamy zatrymky vnutrishnoutrobnogo rozvytku (ZVUR) pry optymizatsii dozy preparativ rekombinantnoho hormonu rostu (rHR). *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal*. 15 (5): 381–385. [Большова ОВ, Музь НМ. (2019). Оцінка ефективності лікування пацієнтів з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) при оптимізації дози препаратів рекомбінантного гормону росту (рГР). *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 15 (5): 381–385]. doi: 10.22141/2224-0721.15.5.2019.180041.
 6. Bolshova OV, Ryznychuk MO, Kvachenuk DA. (2019). Vitamin D metabolism in children with stunted growth. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 7 (103): 50–57. doi: 10.15574/SP.2019.103.50.
 7. Bolshova OV, Ryznychuk MO, Kvacheniuk DA, Sprynchuk NA, Lukashuk IV, Pakhomova VG et al. (2023). Evaluation of the risk of development of Growth hormone deficiency depending on the distribution of frequency of alleles and genotypes of the polymorphic locus rs1544410 BsmI of the vit D receptor gene. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 1 (129): 16–22. [Большова ОВ, Ризничук МО, Кваченюк ДА, Спринчук НА, Лукашук ІВ, Пахомова ВГ та інш. (2023). Оцінка ризику розвитку соматотропної недостатності залежно від розподілу частот алелів і генотипів поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена рецептора вітаміну D. *Сучасна педіатрія. Україна*. 1(129): 16–22]. doi: 10.15574/SP.2023.129.16.
 8. Bolshova OV, Sprynchuk NA, Kvacheniuk DA, Muz NM, Ryznychuk MO, Lukashuk IV et al. (2022). Vzaiemozv'язok systemy hormon rostu/insulinopodobnyi chynnyk rostu-1 ta vitaminu D u ditei iz nyzkoroslistiu. *Reproduktyvna endokrynolohiia*. 1–2: 35–38. [Большова ОВ, Спринчук НА, Кваченюк ДА, Музь НМ, Ризничук МО, Лукашук ІВ та ін. (2022). Взаємозв'язок системи гормон росту/інсуліноподібний чинник росту-1 та вітаміну D у дітей із низькорослістю. *Репродуктивна ендокринологія*. 1–2: 35–38]. <https://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2022.63.34-38>.
 9. Bolshova OV, Vyshnevskaya OA, Muz VA, Tkachova TO, Malynovska TM, Samson OA. (2015). Stan sertsevo-sudynnoi systemy ta lipidnyi spektr pry somatotropnii nedostatnosti u molodykh doroslykh iz manifestatsiieiu v dytyachomu vitsi (ohliad literatury ta vlasni sposterezhennia). *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal*. 4 (68): 65–69. [Большова ОВ, Вишневіська ОА, Музь ВА, Ткачова ТО, Малиновська ТМ, Самсон ОА. (2015). 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*. 4 (68): 65–69].
 10. Cirelli A, Cicciò F, Giordano C. (2014). High prevalence of hypovitaminosis D in Sicilian children affected by growth hormone deficiency and its improvement after 12 months of replacement treatment. *Journal of Endocrinological Investigation*. 37 (7): 631–638. doi: 10.1007/s40618-014-0084-7.
 11. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, Wit JM et al. (2008). 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 93 (11): 4210–4217. doi: 10.1210/jc.2008-0509.
 12. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Moreno-González P, Urretavizcaya-Martinez M, Berrade-Zubiri S, Chueca-Guindulain MJ. (2020). Vitamin D status and response to growth hormone treatment in prepubertal children with growth hormone deficiency. *Journal of Endocrinological Investigation*. 43 (10): 1485–1492. doi: 10.1007/s40618-020-01227-3.
 13. Esposito S, Leonardi A, Lanciotti L, Cofini M, Muzi G, Penta L. (2019). Vitamin D and growth hormone in children: a review of the current scientific knowledge. *Journal of Translational Medicine*. 17: 1. doi: 10.1186/s12967-019-1840-4.
 14. Frindik JP, Baptista J. (1999, Oct). Adult height in growth hormone deficiency: historical perspective and examples from the national cooperative growth study. *Pediatrics*. 104; 4; Pt 2: 1000–1004. PMID: 10506251.
 15. Greulich WW, Pyle SI. (1959). *Radiological atlas of skeletal development of the hand and wrist*. USA: Pyle Stanford University Press: 272.
 16. Grimberg A, Di Vall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB et al. (2016). Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Hormone Research in Paediatrics*. 86 (6): 361–397. doi: 10.1159/000452150.
 17. Hamza RT, Hamed AI, Sallam MT. (2018). Vitamin D status in prepubertal children with isolated idiopathic growth hormone deficiency: effect of growth hormone therapy. *Journal of Investigative Medicine*. 66 (5): 1.2–8. doi: 10.1136/jim-2017-000618.
 18. Hughes IP, Harris M, Choong CS, Ambler G, Cutfield W, Hofman P et al. (2012). Growth hormone regimens in Australia: analysis of the first 3 years of treatment for idiopathic growth hormone deficiency and idiopathic short stature. *Clinical Endocrinology*. 77 (1): 6–71. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04230.x.
 19. Kriström B, Dahlgren J, Niklasson A, Nierop AF, Albertsson-Wikland K. (2009). The first-year growth response to growth hormone treatment predicts the long-term prepubertal growth response in children. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 9: 1. doi: 10.1186/1472-6947-9-1.
 20. Lim HH, Kim YM, Lee GM, Yu J, Han HS, Yu J. (2022). Growth Responses During 3 Years of Growth Hormone Treatment in Children and Adolescents With Growth Hormone Deficiency: Comparison Between Idiopathic, Organic and Isolated Growth Hormone Deficiency, and Multiple Pituitary Hormone Deficiency. *J Korean Med Sci*. 37 (11): e90. doi: 10.3346/jkms.2022.37.e90. PMID: 35315601; PMCID: PMC8938607.
 21. Płodowski P, Kos-Kudła B, Walczak M, Fal A, Zozulińska-Ziółkiewicz D et al. (2023). Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland. *Nutrients*. 15: 695. <https://doi.org/10.3390/nu15030695>.
 22. Pozzobon G, Partenope C, Mora S, Garbetta G, Weber G, Barera G. (2019). Growth hormone therapy in children: predictive factors and short-term and long-term response criteria. *Endocrine*. 66 (3): 614–621. doi: 10.1007/s12020-019-02057-x.
 23. Rachmiel M, Rota V, Atenafu E, Daneman D, Hamilton J. (2007). Final Height in Children with Idiopathic Growth Hor-

- mone Deficiency Treated with a Fixed Dose of Recombinant Growth Hormone. *Hormone Research in Paediatrics*. 68 (5): 236–243. doi: 10.1159/000101427.
24. Ranke MB, Lindberg A. (2010). Observed and Predicted Growth Responses in Prepubertal Children with Growth Disorders: Guidance of Growth Hormone Treatment by Empirical Variables. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 95 (3): 1229–1237. doi: 10.1210/jc.2009-1471.
 25. Ranke MB. (2003). Diagnosis of Growth Hormone Deficiency and Growth Hormone Stimulation Tests. *Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents*: 107–128. doi: 10.1159/000073547.
 26. Ranke MB. (2021). Short and Long-Term Effects of Growth Hormone in Children and Adolescents With GH Deficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 12: 720419. doi: 10.3389/fendo.2021.720419. PMID: 34539573; PMCID: PMC8440916.
 27. Reiter EO, Price DA, Wilton P, Albertsson-Wikland K, Ranke MB. (2006). Effect of Growth Hormone (GH) Treatment on the Near-Final Height of 1258 Patients with Idiopathic GH Deficiency: Analysis of a Large International Database. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 91 (6): 2047–2054. doi: 10.1210/jc.2005-2284.
 28. Richmond E, Rogol AD. (2016). Treatment of growth hormone deficiency in children, adolescents and at the transitional age. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 30 (6): 749–755. doi: 10.1016/j.beem.2016.11.005.
 29. Spagnoli A, Spadoni GL, Cianfarani S, Pasquino AM, Troiani S, Boscherini B. (1995). Prediction of the outcome of growth hormone therapy in children with idiopathic short stature: A multivariate discriminant analysis. *The Journal of Pediatrics*. 126 (6): 905–909. doi: 10.1016/s0022-3476(95)70206-7.
 30. Straetemans S, De Schepper J, Thomas M, Tenoutasse S, Beauloye V, Rooman R. (2019). Criteria for First-Year Growth Response to Growth Hormone Treatment in Prepubertal Children With Growth Hormone Deficiency: Do They Predict Poor Adult Height Outcome? *Frontiers in Endocrinology*: 10. doi: 10.3389/fendo.2019.00792.
 31. Straetemans S, Rooman R, De Schepper J. (2021). Is a Two-Year Growth Response to Growth Hormone Treatment a Better Predictor of Poor Adult Height Outcome Than a First-Year Growth Response in Prepubertal Children With Growth Hormone Deficiency? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 12: 678094. doi: 10.3389/fendo.2021.678094. PMID: 34140931; PMCID: PMC8204852.
 32. Straetemans S, Thomas M, Craen M, Rooman R, De Schepper J. (2018). Poor growth response during the first year of growth hormone treatment in short prepubertal children with growth hormone deficiency and born small for gestational age: a comparison of different criteria. *International Journal of Pediatric Endocrinology*: 1. doi: 10.1186/s13633-018-0064-3.
 33. Ströhle A. (2011). The updated recommendations of the US Institute of Medicine (IOM) on the intake of vitamin D. A critical appraisal. *Med Monatsschr Pharm*. 34 (8): 291–298.
 34. Tkachova TO, Vyshnevskaya OA, Bolshova OV. (2016). Evaluation of a polipoprotein A1, a polipoprotein b levels in the blood serum and their ratio in young adults with untreated somatotrophic deficiency appeared in childhood. *ScienceRise: Medical Science*. 9 (5): 58–63. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2016.77799>.
 35. Wacker M, Holick M. (2013). Vitamin D – Effects on Skeletal and Extra skeletal Health and the Need for Supplementation. *Nutrients*. 5 (1): 111–148. doi: 10.3390/nu5010111.
 36. Witkowska-Sędek E, Kucharska A, Rumińska M, Pyrzak B. (2016). Relationship Between 25(OH)D and IGF-I in Children and Adolescents with Growth Hormone Deficiency. *Prospect in Pediatric Diseases Medicine*. 912: 43–49. doi: 10.1007/5584_2016_212.
 37. World Health Organization. (2007). WHO child growth standards: head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and subscapular skinfold-for-age: methods and development. Geneva: WHO Press: 217. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43706>.

Відомості про авторів:

Кваченюк Дмитро Андрійович — лікар відділення дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69; тел. (044) 254-87-11. <https://orcid.org/0000-0002-4670-2716>.

Большова Олена Василівна — д.мед.н., проф., керівник відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Вишгородська, 69; тел. (044) 254-87-11. <https://orcid.org/0000-0003-1999-6031>.

Стаття надійшла до редакції 7.01.2023 р., прийнята до друку 11.04.2023 р.