

Научна информация за iGRO

iGRO представлява интерактивен инструмент, който може да помогне на лекарите да оценят крайните резултати от растежа при пациенти, получаващи лечение с растежен хормон (PX). Този материал съдържа общ преглед на научните принципи, залегнали в основата на iGRO.

1. Идеята за прогнозиране на растежа

Промяната в растежната скорост, предизвикана от лечение с PX (растежният отговор), може да варира значително при деца с нарушения на растежа. Тези разлики в растежа отразяват широкия спектър от възможни отговори към PX и зависят от изходните характеристики на пациента и чувствителността му към лечението.¹ Ако тези разлики не бъдат взети под внимание, някои пациенти могат да получат недостатъчна или ненужно висока доза PX, те могат да не достигнат техния прицелен среден родителски ръст (СРР), а съпътстващи патологии или незадоволително придържане към лечението могат да останат незабелязани.²

Изборът на най-ефективна стратегия за лечение на всеки отделен пациент може да представлява сериозно предизвикателство за лекарите в ежедневната клинична практика.¹ Прилагането на модели за прогнозиране на растежа може да подпомогне процеса на вземане на това решение.²

Важна терминология

Алгоритъм: математическо описание на променливи, които корелират с растежния отговор.³

Отговор: промяната в даден параметър, индуцирана от лечението. Това обикновено зависи от използваната доза и може да бъде изразено количествено чрез кривата „доза-растежен отговор“.³

Възможност за отговор: вродената способност на дадено лице да расте в отговор на PX. Това се оценява чрез сравняване на прогнозирания растежен отговор на детето, базиран на неговите биологични характеристики, спрямо действителния отговор към PX. Растежен отговор, който е по-малък от очаквания, показва, че пациентът има по-малък възможен отговор към PX в сравнение с деца на същата възраст и със същите биологични характеристики.³

Индекс на възможен отговор (Index of Responsiveness, IoR): мярка за индивидуалната способност на дадено лице за отговор към PX.³

$$\text{IoR} = \frac{\text{(реална растежна скорост – прогнозирана растежна скорост)}}{\text{Стандартно отклонение (CO) на грешката за прогнозирания отговор}}$$

Прицелен среден родителски ръст: прогнозираният ръст на детето според ръста на неговите родители. Изчислението на средния родителски ръст (СРР) дава представа за естествения генетичен потенциал на лицето и се изчислява, както следва:

Индекс на стандартно отклонение (SDS) на прицелния ръст = (SDS на ръста на бащата + SDS на ръста на майката)/1,61⁴

2. iGRO: инструментът за оптимизиране на индивидуалния растежен отговор

iGRO използва валидирани алгоритми на прогнозиране за растежа, които се основават на данни от най-голямата база данни за деца, лекувани с PX в света – Международната база данни за растеж на Pfizer KIGS (KABI International Growth Study).⁵⁻¹¹ KIGS съдържа данни за растежа на приблизително 83 000 деца, събрани за период от 25 години.² iGRO предоставя прогноза за растежа, използвайки показатели на пациентите, обичайно записвани в рутинната клинична практика (Таблица 1). Моделите, които съществуват в момента, включват тези за растеж преди и след пубертета при деца, страдащи от идиопатичен дефицит на PX (ИДРХ), синдром на Търнър и при деца с нисък ръст, родени малки за гестационната си възраст. Валидността на тези модели е демонстрирана в големи кохорти пациенти, лекувани с рекомбинантен PX, като научната основа за iGRO е доказана в научната литература.⁵⁻¹² Пълна информация за моделите на iGRO и начина, по който те са разработени и валидирани, може да бъде намерена по-долу.

Таблица 1. Изходен пакет от данни и допълнителни променливи, необходими за прогнозиращите алгоритми на iGRO за първата година от лечението с PX.

Минимален набор променливи, необходими по време на годините преди пубертета⁵⁻⁸

- | | |
|----------------------|-----------------------------------|
| • Дата на раждане | • Височина |
| • Пол | • Тегло |
| • Първична диагноза | • Възраст в началото на лечението |
| • Тегло при раждане | • Доза на PX |
| • Ръст на родителите | |

Допълнителни променливи, необходими по време на годините преди пубертета

- | | |
|--|--|
| • Само за деца, страдащи от ИДРХ (незадължително) ^{5,8}
– Максимални нива на PX
– Гестационна възраст | • Само за момичета, страдащи от синдром на Търнър ^{6,10}
– Статус на лечението с оксандролон
– Брой инжекции седмично |
|--|--|

Само за общи прогнози за растежа в пубертета^{9,10}

- Начало и етап на пубертетното развитие
- Костна възраст в началото на пубертета
- Височина в началото на пубертета
- Пол

PX, растежен хормон; ИДРХ, идиопатичен дефицит на PX.

3. Методология на разработване на алгоритъма

Данните от пациенти, включени в базата данни KIGS, са използвани за генерирането на алгоритми за прогнозиране на растежа. Използвани са следните критерии за включване на пациенти.⁵⁻¹¹

- Пациентите са получавали 6 или 7 инжекции с рекомбинантен човешки РХ на седмица.
- ИДРХ: максимални нива на РХ под 10 µg/l (при най-малко два стандартни теста) и съответстващ ръст при раждане.
- Синдром на Търнър: диагнозата е потвърдена чрез кариотипен анализ.
- Деца, родени малки за гестационната си възраст: SDS на теглото при раждане за гестационната възраст под -1,28, гестационна възраст най-малко 30 седмици и максимални нива на РХ над 5 µg/l.

Характеристиките на пациентите, чиито данни са използвани за разработването на алгоритмите, могат да бъдат намерени в оригиналните публикации.⁵⁻¹¹

¹¹ Пациентите са определени като пубертетни, ако средният размер на тестисите е по-голям от 3 ml за момчета, развитието на гърдите е равно на или над степен В2 (по Tanner) за момичета или ако пубертета е индуцирана фармакологично.

Факторите, корелиращи с растежната скорост или с общото израстване по време на пубертета, са определени чрез множествена линейна регресия.

3.1 ИДРХ

Растеж при деца преди пубертета, страдащи от ИДРХ

Прогнозиращите алгоритми са конструирани чрез данни, получени от 593 пациенти преди пубертета, страдащи от ИДРХ.⁵

Таблица 2. Ред на прогнозиращите фактори за растежна скорост през първата, втората, третата и четвъртата година при пациенти с ИДРХ. Адаптирано по Ranke *et al.*⁵ с разрешението на The Endocrine Society. Разрешението е предадено чрез Copyright Clearance Center, Inc.

Параметър	Ред				
	Първа година (n = 593)		Втора година (n = 573)	Трета година (n = 335)	Четвърта година (n = 180)
	+ пик на РХ	- пик на РХ			
Максимални нива на РХ (ln µg/l)	1 (-на)	-	-	-	-
Възраст в началото на лечението (години)	2 (-на)	2 (-на)	3 (-на)	3 (-на)	4 (-на)
Височина – CPP (SDS)	3 (-на)	1 (-на)	-	-	-
Телесно тегло (SDS)	4 (+на)	5 (+на)	2 (+на)	2 (+на)	1 (+на)
Доза на РХ (ln IU/kg/седмица)	5 (+на)	4 (+на)	4 (+на)	4 (+на)	3 (+на)
Тегло при раждане (SDS)	6 (+на)	3 (+на)	-	-	-
Растежна скорост през предходната година (cm/година)	-	-	1 (+на)	1 (+на)	2 (+на)

РХ, растежен хормон; ИДРХ, идиопатичен дефицит на РХ; ln, натурален логаритъм; CPP, среден родителски ръст; SDS, индекс на стандартно отклонение; +на, променливата е положително корелирана спрямо растежния отговор; -на, променливата отрицателно корелира спрямо растежния отговор.

Алгоритъм на KIGS за прогнозиране на първата година
Пикът на РХ, възрастта, телесното тегло и дозата на РХ в началото на лечението, разликата между ръста и CPP и теглото при раждане са показали, че корелират независимо с растежната скорост през първата година (**Таблица 2**). Моделът обяснява 61% от вариабилността на отговора (стандартно отклонение [CO] на грешката, 1,46 cm). Когато максималните нива на РХ бъде изключен, моделът все пак обяснява 45% от вариабилността на отговора (CO на грешката 1,72 cm).

Алгоритми на KIGS за прогнозиране на втората, третата и четвъртата година

Лечението е продължило за 4 години при най-малко 180 пациенти. Данните от тези пациенти са използвани за разработване на алгоритми за прогнозиране за втората, третата и четвъртата година на лечение. Възрастта, дозата на РХ, телесното тегло в началото на растежния период и растежната скорост през предходната година са променливите, които корелират с растежната скорост през втората, третата и четвъртата година (**Таблица 2**). Моделите за втората, третата и четвъртата година на лечение обясняват съответно 40%, 37% и 30% от вариабилността на растежния отговор (CO на грешката 1,19 cm, 1,05 cm и 0,95 cm).

Няма статистически значими разлики между прогнозираните и наблюдаваните растежи, когато алгоритмите са валидирани чрез данни от три групи пациенти преди пубертета, страдащи от ИДРХ, които са лекувани с РХ. Те се състоят от:

- 237 пациенти, включени в KIGS, но които не са използвани в съставянето на алгоритмите
- 33 пациенти от клиника в Тюбинген, Германия
- 29 пациенти, включени в OZGROW, Австралийската национална база данни за растеж.¹³

Моделът на отговор за четвъртата година дава точни прогнози на растежа за периода от петата до осмата година преди пубертета на лечение с РХ в подгрупа от пациенти, включени в базата данни KIGS (n = 48).

Растеж при много малки деца преди пубертета с ИДРХ

Отговорът към РХ през първата година на лечение обикновено е по-голям при по-млади пациенти (< 3-годишна възраст), отколкото при по-възрастни пациенти.⁸ Поради това са разработени прогнозиращи алгоритми и за много млади пациенти чрез данни, получени от 265 деца (180 от мъжки пол, 85 от женски пол) с ИДРХ на възраст от 0 до 3 години.⁸

Алгоритъм на KIGS за прогнозиране на първата година

Два модела на прогнозиране са проектирани за първата година на лечение. При модел А разликата между ръста и CPP, възрастта, телесното тегло, теглото при раждане и дозата на РХ корелират с растежната скорост през първата година (Таблица 3). Този модел обяснява 45% от вариационността на отговора (СО на грешката 2,3 cm). Модел Б се основава на същите параметри като модел А, но също така включва максималния пик на РХ като прогнозиращ фактор (Таблица 3). Този модел обяснява 54% от вариационността на отговора (СО на грешката 2,1 cm). Въпреки че прогнозиращите фактори в модели А и Б са едни и същи като в други модели на прогнозиране за деца преди пубертета с ИДРХ, подреждането им по важност се различава. По-конкретно приносът на дозата на РХ е по-висок в тази по-млада група.

Таблица 3. Ред на прогнозиращите фактори за растежна скорост (CP) през първата година при пациенти с идиопатичен дефицит на растежен хормон (ИДРХ). Адаптирано по Ranke *et al.*⁸ с разрешението на The Endocrine Society. Разрешението е предадено чрез Copyright Clearance Center, Inc.

Параметър	Ред	
	Модел А	Модел Б
Възраст в началото на лечението (години)	1 (-на)	1 (-на)
Доза на РХ (log IU/kg/седмица)	2 (+на)	3 (+на)
Тегло при раждане (SDS)	3 (+на)	6 (+на)
Височина – CPP (SDS)	4 (-на)	5 (-на)
Телесно тегло (SDS)	5 (+на)	4 (+на)
Максимални нива на РХ (log µg/l)	–	2 (-на)

CPP, среден родителски ръст; SDS, индекс на стандартно отклонение; +на, променливата положително корелира спрямо растежния отговор; -на, променливата отрицателно корелира спрямо растежния отговор.

Общ растеж в пубертета при деца, страдащи от ИДРХ

Величината на растежа в пубертета представлява приблизително 25% от общия постнатален ръст и е по-голяма при момчета, отколкото при момичета.⁹ Данни за съставянето на прогнозиращите алгоритми за общ растеж по време на пубертета са получени от 303 пациенти (180 от мъжки пол, 123 от женски пол) с ИДРХ.⁸ Всички са били лекувани с РХ в продължение на най-малко 5 години, включително най-малко 2 години преди и най-малко 2 години по време на пубертета. Общият растеж в пубертета се определя като разликата (в cm) между ръста в началото на пубертета и ръста точно преди достигане на ръста за възрастен индивид.

Алгоритъм на KIGS за прогнозиране на общия растеж в пубертета

Полът, възрастта в началото на пубертета, разликата между ръста и CPP и средната доза на РХ по време на пубертета се очаква да имат независима корелация с

Таблица 4. Ред на прогнозиращите фактори за общ растеж в пубертета при пациенти с ИДРХ. Адаптирано по Ranke *et al.*⁹ с разрешението на The Endocrine Society. Разрешението е предадено чрез Copyright Clearance Center, Inc.

Параметър	Ред
Мъжки пол	1 (+на)
Възраст в началото на пубертета (години)	2 (-на)
Височина – CPP в началото в пубертета (SDS)	3 (-на)
Средна доза на РХ по време на пубертета (mg/kg/ден)	4 (+на)

РХ, растежен хормон; ИДРХ, идиопатичен дефицит на РХ; CPP, среден родителски ръст; SDS, индекс на стандартно отклонение; +на, променливата положително корелира спрямо растежния отговор; -на, променливата отрицателно корелира спрямо растежния отговор.

растежната скорост по време на пубертета (Таблица 4). Моделът обяснява 70% от вариационността на отговора (СО на грешката 4,2 cm).

Алгоритмите са валидирани при 36 пациенти от Университетската детска болница в Тюбинген, Германия. Не е установена значима разлика между прогнозиращия растеж и реалния растеж.

Общ растеж в пубертета на пациенти с ИДРХ – актуализация с включена костна възраст

Алгоритми за прогнозиране на растежа, включващи костната възраст като независим прогнозиращ фактор, са съставени чрез данни, получени от 576 пациенти (355 от мъжки пол, 221 от женски пол) с ИДРХ.¹⁰ Всички пациенти са били лекувани с РХ в продължение на най-малко 5 години, включително най-малко 2 години преди началото на пубертета.

Алгоритъм на KIGS за прогнозиране на общия растеж в пубертета

Възрастта в началото на пубертета, изоставането в костната възраст в началото на пубертета, разликата между ръста и CPP в началото на пубертета и средната доза на РХ по време на пубертета са прогнозиращи по отношение на общия растеж в пубертета (Таблица 5). Не се наблюдава разлика между юноши със или без индуциран/поддържан пубертет. Параметрите на отговор от първата година преди пубертета с лечение с РХ не се явяват прогнозиращи по отношение на общия растеж в пубертета. Моделът обяснява 66% и 65% от вариационността на растежа в пубертета съответно при индивиди от мъжки и женски пол (СО на грешката 4,5 cm и 3,8 cm).

Таблица 5. Ред на прогнозиращите фактори за общ растеж в пубертета при пациенти с ИДРХ. Адаптирано по Ranke *et al.*¹⁰ с разрешение. ©2011, Karger Publishers, Базел, Швейцария.

Параметър	Ред
Възраст в началото на пубертета (години)	1 (-на)
Изоставане в костната възраст в началото на пубертета (години)	2 (+на)
Височина – CPP в началото в пубертета (SDS)	3 (-на)
Средна доза на РХ по време на пубертета (mg/kg/ден)	4 (+на)

РХ, растежен хормон; ИДРХ, идиопатичен дефицит на РХ; CPP, среден родителски ръст; SDS, индекс на стандартно отклонение; +на, променливата положително корелира спрямо растежния отговор; -на, променливата отрицателно корелира спрямо растежния отговор.

Алгоритмите са валидирани при 63 пациенти с ИДРХ (44 от мъжки пол, 19 от женски пол), които са включени в KIGS.

3.2 Синдром на Търнър

Растеж при момичета преди пубертета със синдром на Търнър

Предвиждащите алгоритми са съставени чрез данни, получени от 686 пациенти преди пубертета, страдащи от синдром на Търнър.⁶

Алгоритъм на KIGS за прогнозиране през първата година
Дозата на PX, възрастта в началото на лечението, SDS на телесното тегло, лечението с оксандролон, разликата между SDS на ръста и CPP и броят ежеседмични инжекции корелират с растежната скорост през първата година (**Таблица 6**). Този модел обяснява 46% от вариабилността на отговора (CO на грешката 1,26 cm).

Алгоритъм на KIGS за прогнозиране на растежа през втората, третата и четвъртата година

Лечението е продължило 4 години при поне 294 пациенти. Данните от тези пациенти са използвани за разработване на алгоритми за прогнозиране за втората, третата и четвъртата година на лечение. Растежната скорост през предходната година, дозата на PX, SDS на възрастта и теглото в началото на съответния период на растеж и лечението с оксандролон са променливите, които корелират с растежната скорост през втората, третата и четвъртата година (**Таблица 6**). Моделите за втората, третата и четвъртата година на лечение обясняват съответно 32%, 29% и 30% от вариабилността на растежния отговор (CO на грешката 1,09 cm, 0,99 cm и 1,01 cm).

Няма статистически значими разлики между прогнозирания и наблюдавания растеж, когато алгоритмите са валидирани чрез данни от две групи пациенти, страдащи от синдром на Търнър, които са лекувани с PX.

Таблица 6. Ред на прогнозиращите фактори за растежна скорост през първата, втората, третата и четвъртата година при пациенти със синдром на Търнър. Адаптирано по Ranke *et al.*⁶ с разрешението на The Endocrine Society. Разрешението е предадено чрез Copyright Clearance Center, Inc.

Параметър	Ред			
	Първа година (n = 686)	Втора година (n = 681)	Трета година (n = 293)	Четвърта година (n = 291)
Доза на PX (ln IU/kg/седмица)	1 (+на)	2 (+на)	4 (+на)	4 (+на)
Възраст в началото на лечението с PX (години)	2 (-на)	3 (-на)	5 (-на)	2 (-на)
Телесно тегло (SDS)	3 (+на)	5 (+на)	3 (+на)	5 (+на)
Лечение с оксандролон	4 (+на)	4 (+на)	2 (+на)	3 (+на)
Височина – CPP (SDS)	5 (-на)	–	–	–
Брой инжекции, приложени на седмица	6 (+на)	–	–	–
Растежна скорост през предходната година (cm/година)	–	1 (+на)	1 (+на)	1 (+на)

PX, растежен хормон; ln, натурален логаритъм; CPP, среден родителски ръст; SDS, индекс на стандартно отклонение; +на, променливата положително корелира спрямо растежния отговор; -на, променливата отрицателно корелира спрямо растежния отговор.

Те се състоят от:

- 76 пациенти, включени в KIGS, но които не са използвани в съставянето на алгоритмите
- 81 пациенти от една клиника в Тюбинген, Германия.

Следният модел на отговор също така показва точни прогнози на растежа за периода от петата до осмата година преди пубертета на лечение с PX в подгрупа от пациенти, включени в базата данни KIGS (n = 291).³

Общ растеж в пубертета при момичета със синдром на Търнър

Данни, получени от 419 пациенти със синдром на Търнър, са използвани за съставянето на прогнозиращи алгоритми.¹⁰

Алгоритъм на KIGS за прогнозиране на общия растеж в пубертета

Възрастта в началото на пубертета, изоставането в костната възраст в началото на пубертета, разликата между ръста и CPP в началото на пубертета и средната доза на PX по време на пубертета са прогнозиращи по отношение на общия растеж в пубертета (**Таблица 7**). Не се наблюдава разлика между пациенти със спонтанен или индуциран пубертет. Моделът обяснява 68% от вариабилността на растеж в пубертета (CO на грешката 2,9 cm).

Алгоритмите са валидирани при 44 пациенти със синдром на Търнър, които са включени в KIGS.

3.3 Малки за гестационната възраст

Растеж при ниски деца преди пубертета, родени малки за гестационната си възраст

Предвиждащите алгоритми са съставени чрез данни, получени от 613 пациенти преди пубертета (408 от мъжки пол, 205 от женски пол), които са родени малки за гестационната си възраст.⁷

Таблица 7. Ред на прогнозиращите фактори за общ растеж в пубертета при пациенти със синдром на Търнър. Адаптирано по Ranke *et al.*¹⁰ с разрешение. ©2011, Karger Publishers, Базел, Швейцария.

Параметър	Ред
Възраст в началото на пубертета (години)	1 (-на)
Изоставане в костната възраст в началото на пубертета (години)	2 (+на)
Височина – CPP в началото в пубертета (SDS)	3 (-на)
Средна доза на PX по време на пубертета (mg/kg/ден)	4 (+на)

PX, растежен хормон; CPP, среден родителски ръст; SDS, индекс на стандартно отклонение; +на, променливата положително корелира спрямо растежния отговор; -на, променливата отрицателно корелира спрямо растежния отговор.

Алгоритъм на KIGS за прогнозиране на растежа през първата година

Дозата на PX, възрастта в началото, SDS на теглото в началото и SDS на CPP корелират с растежната скорост през първата година (Таблица 8). Моделът обяснява 52% от вариабилността на отговора (CO на грешката 1,3 cm).

Алгоритми за прогнозиране на втората година по KIGS

Данни от 385 пациенти, които са лекувани без прекъсване в продължение на 2 години, са използвани за съставяне на два прогнозиращи модела за втората година на лечение. Модел А се основава на същите четири прогнозиращи фактора като модела за първата година, докато Модел Б представлява модел с три параметъра, включващ растежна скорост през предходната година на лечение. За Модел А възрастта в началото на лечението, дозата на PX, SDS на теглото след 1 година лечение с PX и SDS на CPP са променливите, които корелират с растежната скорост през втората година (Таблица 8). Този модел обяснява 30% от вариабилността на растежния отговор (CO на грешката 1,1 cm). За Модел Б растежната скорост по време на първата година на лечение, възрастта в началото на лечението и дозата на PX корелират с растежната скорост през втората година (Таблица 8). Този модел обяснява 34% от вариабилността на растежния отговор (CO на грешката 1,1 cm).

Алгоритмите са валидирани в група от пациенти (68 за модела за първата година и 43 за модела за втората година), включени в KIGS, но която не е използвана

Таблица 8. Ред на прогнозиращите фактори за растежна скорост през първата и втората година при деца, родени малки за гестационната си възраст. Адаптирано по Ranke *et al.*⁷ с разрешението на The Endocrine Society. Разрешението е предадено чрез Copyright Clearance Center, Inc.

Параметър	Ред		
	Първа година (n = 613)	Втора година (n = 385)	
		Модел А	Модел Б
Възраст в началото на лечението (години)	2 (-на)	1 (-на)	2 (-на)
Доза на PX (mg/kg/ден)	1 (+на)	2 (+на)	3 (+на)
Телесно тегло (SDS)	3 (+на)	3 (+на)	–
CPP (SDS)	4 (+на)	4 (+на)	–
Растежна скорост през предходната година (cm/година)	–	–	1 (+на)

PX, растежен хормон; CPP, среден родителски ръст; SDS, индекс на стандартно отклонение; Малки за гестационната си възраст, малки за гестационната възраст; +на, променливата положително корелира спрямо растежния отговор; -на, променливата отрицателно корелира спрямо растежния отговор.

за съставяне на алгоритмите. Не се наблюдават статистически значими разлики между предвидените и наблюдаваните растежни отговори.

Общ растеж при пациенти с нисък ръст, родени малки за гестационната си възраст

Въпреки че вече са разработени модели за прогнозиране на растежа за първите 2 години преди пубертета при пациенти с нисък ръст, родени малки за гестационната си възраст,⁷ необходими са модели, които да предоставят възможност за прогнозиране на растежа до достигане на окончателен ръст. Данни, получени от 317 деца с нисък ръст, родени малки за гестационната си възраст (72% от мъжки пол), са използвани за съставянето на нов прогнозиращ модел за третата година преди пубертета.¹¹

Алгоритъм на KIGS за прогнозиране на растежа през третата година

Растежната скорост в предходната година, възрастта в началото на лечението, телесното тегло, CPP и дозата на PX корелират с растежния отговор по време на третата година от лечението (Таблица 9). Този модел обяснява 33% от вариабилността на отговора (CO на грешката 1,0 cm).

Моделът е валидиран чрез данни от 34 пациенти, които са включени в KIGS, но не са използвани при съставянето на алгоритмите.

Алгоритъм на KIGS за прогнозиране на растежа през четвъртата година

Лечението е продължило през цялата четвърта година при 182 пациенти (62% от мъжки пол), но броят им е прекалено малък за съставяне на прогнозиращ алгоритъм за четвъртата година преди пубертета с лечение с PX. Въпреки това, когато прогнозиращият модел за четвъртата година за деца, родени с ИДРХ, е приложен на тези пациенти, родени малки за гестационната си възраст,^{5,11} не се наблюдава значима разлика между наблюдавания и прогнозирания растеж при употреба на този модел, което показва, че той може да се прилага на пациенти с нисък ръст, родени малки за гестационната си възраст.

Алгоритъм на KIGS за общия растеж през пубертета

Общо 59 пациенти с нисък ръст, родени малки за гестационната си възраст (35 от мъжки пол, 24 от женски пол), които са лекувани общо най-малко 5 години (и най-малко 2 години преди начало на пубертета), са включени в анализ на общия растеж по време на пубертета.¹¹

Таблица 9. Ред на прогнозиращите фактори за растеж през третата година при пациенти с нисък ръст, родени малки за гестационната си възраст. Адаптирано по Ranke *et al.*¹¹ с разрешение. ©2011, лицензирано от BioMed Central.

Параметър	Ред
Растежна скорост през предходната година (см/година)	1 (+на)
Възраст в началото на лечението с РХ (години)	2 (-на)
Тегло в началото на лечението с РХ (SDS)	3 (+на)
СРР (SDS)	4 (+на)
Доза на РХ (mg/kg/ден)	5 (+на)

РХ, растежен хормон; СРР, среден родителски ръст; SDS, индекс на стандартно отклонение; Малки за гестационната си възраст, малки за гестационната възраст; +на, променливата положително корелира спрямо растежния отговор; -на, променливата отрицателно корелира спрямо растежния отговор.

Броят пациенти е прекалено малък за съставянето на прогнозиращ алгоритъм, така че е приложен предишният съставен модел за общ растеж в пубертета при деца с ИДРХ. Не се установява значима разлика между наблюденията и прогнозирания растеж при употреба на този модел, което показва, че той може да се прилага при пациенти с нисък ръст, родени малки за гестационната си възраст.

4. Библиография

- Wit JM, Ranke MB, Albertsson-Wikland K *et al.* Personalized approach to growth hormone treatment: clinical use of growth prediction models. *Horm Res Paediatr* 2013;79: 257–70.
- Kaspers S, Ranke MB, Han D *et al.* Implications of a datadriven approach to treatment with growth hormone in children with growth hormone deficiency and Turner syndrome. *Appl Health Econ Health Policy* 2013;11: 237–49.
- Ranke MB, Lindberg A. Predicting growth in response to growth hormone treatment. *Growth Horm IGF Res* 2009; 19:1–11.
- Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. *Horm Res* 1996;45 Suppl 2:64–6.
- Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P *et al.* 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. KIGS International Board. Kabi Pharmacia International Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1174–83.
- Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P *et al.* Prediction of long-term response to recombinant human growth hormone in Turner syndrome: development and validation of mathematical models. KIGS International Board. Kabi International Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4212–18.
- Ranke MB, Lindberg A, Cowell CT *et al.* Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pharmacia International Growth Database). *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:125–31.
- Ranke MB, Lindberg A, Albertsson-Wikland K *et al.* 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1966–71.
- Ranke MB, Lindberg A, Martin DD *et al.* The mathematical model for total pubertal growth in idiopathic growth hormone (GH) deficiency suggests a moderate role of GH dose. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4748–53.
- Ranke MB, Lindberg A. Observed and predicted total pubertal growth during treatment with growth hormone in adolescents with idiopathic growth hormone deficiency, Turner syndrome, short stature, born small for gestational age and idiopathic short stature: KIGS analysis and review. *Horm Res Paediatr* 2011;75:423–32.
- Ranke MB, Lindberg A. Prediction models for short children born small for gestational age (SGA) covering the total growth phase. Analyses based on data from KIGS (Pfizer International Growth Database). *BMC Med Inform Decis Mak* 2011;11:38.
- Ranke MB, Lindberg A, Mullis PE *et al.* Towards optimal treatment with growth hormone in short children and adolescents: evidence and theses. *Horm Res Paediatr* 2013;79:51–67.
- Cowell CT, Dietsch S, Greenacre P. Growth hormone therapy for 3 years: the OZGROW experience. *J Paediatr Child Health* 1996;32:86–93.

