

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

**ГАВРИЛОВА Анна Евгеньевна**

**ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ  
ГИПОФИЗАРНОЙ КАРЛИКОВОСТИ У ДЕТЕЙ НА ОСНОВЕ  
АУКСОЛОГИЧЕСКИХ, ГЕНОМНЫХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ  
МАРКЕРОВ**

14.01.02 - эндокринология

Диссертация  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
Академик РАН, профессор, д.м.н.  
И.И. Дедов

**Москва - 2017 год**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>	
«Предикторы эффективности персонализированного подхода к лечению гипофизарной карликовости у детей».....	11
1.1 Прогнозирование ростового эффекта терапии рГР с учетом ауксологических характеристик .....	12
1.2 Прогнозирование ростового эффекта терапии геномных и метаболических маркеров.....	24
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	
2.1 Клиническая характеристика .....	54
2.2 Методы исследования.....	58
2.3 Статистический анализ .....	61
<b>РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b>	
<b>ГЛАВА 3. АУКСОЛОГИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ГИПОПИТУИТАРИЗМА</b>	
3.1 Характеристика пациентов с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза.....	63
3.2 Характеристика пациентов с изолированным СТГ-дефицитом.....	73
<b>ГЛАВА 4. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ГИПОПИТУИТАРИЗМА</b>	
4.1 Клинические и молекулярно-генетические особенности пациентов с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза.....	80
4.2 Клинические и молекулярно-генетические особенности пациентов с изолированным СТГ-дефицитом.....	87
<b>ГЛАВА 5 ОЦЕНКА ЭФФЕКТА ТЕРАПИИ рГР У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ГИПОПИТУИТАРИЗМА</b>	
5.1 Оценка эффекта терапии рГР у пациентов множественным дефицитом гормонов аденогипофиза.....	89
5.2 Оценка эффекта терапии рГР у пациентов изолированным	

СТГ-дефицитом.....	94
5.3 Сравнение эффекта терапии рГР у пациентов с различными формами гипопитуитаризма. ....	100
<b>ГЛАВА 6. ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ рГР</b>	
6.1 Оценка одномерных статистических связей предикторов с моделируемыми откликами.....	103
6.2 Множественная линейная регрессия (МРЛ).....	112
6.3 Искусственные нейронные сети (ИНС).....	113
<b>ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ</b>	
7.1 Аутологические особенности пациентов с различными формами гипопитуитаризма.....	121
7.2 Сравнение аутологической и клинической картины пациентов при различных формах МДГА.....	124
7.3 Оценка эффективности терапии рГР у пациентов с различными формами гипопитуитаризма.....	130
7.4 Модели прогнозирования конечного роста у пациентов с гипопитуитаризмом.....	132
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>136</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....</b>	<b>137</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>138</b>

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность проблемы**

Дефицит гормона роста у детей связан с различными состояниями, сопровождающимися нарушениями синтеза, секреции, регуляции и биологического эффекта гормона роста. Заболевание характеризуется сочетанием антропометрических, клинических, гормональных, генетических и метаболических нарушений.

По данным мировых исследований, частота гипофизарной карликовости у детей колеблется от 1:6000 до 1:10 000 новорожденных. В зависимости от степени дефицита гормона роста выделяют тотальные и парциальные формы. Встречаются изолированные формы СТГ-дефицита и в сочетании с недостатком других тропных гормонов аденогипофиза. Дефицит СТГ может быть врожденным и приобретенным.

С 1985 г. общепризнанным средством лечения гипофизарной карликовости является рекомбинантный гормон роста, полученный методом рекомбинантной ДНК.

В Российской Федерации в течение последних 10 лет дети с гипопитуитаризмом имеют возможность непрерывного лечения рГР в рамках федеральной программы «7 высокочувствительных нозологий».

Основной целью лечения является нормализация темпов роста и физического развития в период детства, достижение удовлетворительных для здоровой популяции показателей конечного роста.

С 1990 года на базе ФГБУ ЭНЦ ведется и постоянно обновляется Национальный регистр детей с СТГ дефицитом, включающий в настоящее время, 4132 человека (на 31 декабря 2015 года). Собран большой объем данных относительно эффективности и безопасности терапии рГР при СТГ-дефиците у детей, имеются впечатляющие результаты их лечения.

Эффективность терапии рГР зависит от многих факторов, таких как форма заболевания, выраженность дефицита роста на момент установки диагноза,

возраст пациента и степень зрелости костей на момент начала терапии, рост родителей пациента, наличие молекулярно-генетических дефектов и др.

Возможность анализировать показатель конечного достигнутого роста пациентов, получавших регулярно и длительно лечение препаратами рГР, доступность молекулярно-генетического обследования открывают новые возможности для оценки эффективности лечения и улучшения качества оказываемой помощи.

Чрезвычайно актуальным в настоящее время является направление индивидуального прогнозирования эффективности терапии гипофизарной карликовости и оптимизация данного лечения путем применения персонифицированного подхода. Изучение влияния молекулярно-генетических, ауксологических и гормональных параметров пациентов должно улучшить эффективность терапии рГР, снизить потенциальные риски и экономические затраты лечения. Анализ отдаленных результатов данного лечения также является одним из насущных вопросов в настоящее время.

### **Степень разработанности темы исследования**

Предикторы эффективности терапии рГР активно изучаются во всех странах мира. Однако возможность оценивать влияние генетических маркеров, а также анализировать эффективность ростостимулирующей терапии базируясь на показателе конечного достигнутого роста появилась сравнительно недавно. Именно поэтому работы, отражающие изученность данного вопроса, немногочисленны. В Российской Федерации исследования, комплексно оценивающие влияние ауксологических, метаболических и генетических маркеров на эффективность терапии рГР, отсутствуют. Редко встречаются публикации, посвященные данной проблеме.

С внедрением в широкую практику молекулярно-генетического исследований появилась необходимость анализа распространенности генетических форм гипопитуитаризма, описания особенностей клинической картины заболевания и эффективности терапии рГР у пациентов данной группы.

Именно поэтому наше исследование представляется актуальным и должно способствовать оптимизации лечения гипофизарной карликовости путем применения персонализированного подхода.

### **Цель исследования**

Разработать модель персонализированной оценки прогноза эффективности лечения гипофизарной карликовости на основе ауксологических, геномных и метаболических маркеров.

### **Задачи исследования**

1. Оценить эффект лечения рекомбинантными препаратами гормона роста у детей российской популяции при различных формах гипофизарной карликовости.

2. Оценить влияние ауксологических, генетически-молекулярных и метаболических маркеров на эффективность терапии рекомбинантным гормоном роста (рГР).

3. С помощью метода высокоэффективного параллельного секвенирования провести анализ генов, ответственных за СТГ-дефицит у пациентов российской популяции.

4. Описать спектр мутаций и оценить эффективность терапии рГР среди пациентов российской популяции с генетическими формами гипофизарной карликовости, выявить частоту встречаемости и возраст диагностики компонентов гипопитуитаризма у пациентов с идиопатическим множественным дефицитом гормонов аденогипофиза и у пациентов с мутациями в гене *PROPI*.

5. Разработать математические модели прогнозирования конечного роста и его SDS у пациентов российской популяции с СТГ-дефицитом.

### **Научная новизна исследования**

Представленная работа позволила оценить влияние ауксологических молекулярно-генетических и гормональных факторов на эффективность терапии рекомбинантными препаратами гормона роста, а также распространенность генетических форм гипофизарной карликовости среди пациентов Российской популяции. Впервые в России проведен полномасштабный молекулярно-

генетический анализ генов, ответственных за СТГ-дефицит у детей (*ARNT2*, *GHI*, *GHRH*, *GHRHR*, *GHSR*, *GLI2*, *HESX1*, *LHX3*, *LHX4*, *OTX2*, *PAX6*, *POU1F1*, *PROPI*, *SHH*, *SOX2*, *SOX3*) методом высокоэффективного параллельного секвенирования. Использована разработанная в отделении наследственных эндокринопатий ФГБУ ЭНЦ панель праймеров Custom Ampliseq\_HP (гипопитуитаризм).

Из всех представленных к исследованию образцов ДНК пациентов с МДГА (N=55), мутации в гене *PROPI* были выявлены у 10 человек (18%; 60% мальчики, N=6). У двух пациентов была выявлена гетерозиготная замена с.14G>A:p.R5Q в гене *SOX3*, у одного - гетерозиготная мутация с.441C>G:p.A124G в гене *LHX3* и ещё у одного пациента – гетерозиготная мутация p.Q520R в гене *ARNT2*. Данные мутации ранее не описаны и их патологическая значимость неизвестна.

У 41 пациента (75%) патологически значимых изменений нуклеотидной последовательности не выявлено.

Для молекулярно-генетического исследования были представлены лишь 6 образцов ДНК пациентов с ИДГР. Ранее описанные мутации гена *GHI* были выявлены у 2 пациентов. Одна пациентка родила двоих детей, у одного из которых выявлена мутация в гене *GHI*, а второй ребенок здоров.

У одного мужчины выявлена гетерозиготная замена с. 350A>G:p.Q117R в гене *GHI*. Данная мутация ранее не описана.

У 4 человек патологически значимых изменений нуклеотидной последовательности не было выявлено.

В работе была проведена оценка спектра мутаций в гене *PROPI* в Российской популяции пациентов с МДГА, частоты и возраста возникновения компонентов гипопитуитаризма, эффективности терапии рГР.

Наиболее частой мутацией в гене *PROPI*, по данным исследования, является удаление оснований AG в кодоне 101 (с.301\_302 delAG (89% (95% ДИ [71%; 98])). В соответствии с нашим исследованием, у пациентов с МДГА, обусловленным мутациями в гене *PROPI*, отмечается тотальный СТГ-дефицит и в 100% случаев диагностируется вторичный гипотиреоз и вторичный гипогонадизм. Возможность отсроченного характера манифестации компонентов

гипопитуитаризма требует регулярного скрининга уровня тропных гормонов для своевременного назначения заместительной терапии и предотвращения развития жизнеугрожающих состояний. Терапия рГР высокоэффективна при СТГ-дефиците, обусловленном мутациями в гене *PROPI*, и позволяет пациентам достичь генетически прогнозируемого роста в случае ранней диагностики недостаточности гормона роста.

Проведено сравнение эффективности лечения рекомбинантным гормоном роста у детей с различными вариантами гипофизарной карликовости. Показано, что терапия рГР является высокоэффективным средством нормализации линейного роста как у пациентов с идиопатическими формами МДГА и ИДГР, так и у детей с МДГА, вызванным мутациями в гене *PROPI* при регулярном длительном использовании.

Проведена оценка влияния различных факторов (возраста диагностики заболевания, роста пациента на момент начала терапии рГР, степени дефицита СТГ, базального уровня SDS ИРФ-1, формы заболевания, скорости роста в первый год лечения, наследственности, наличия мутаций, ответственных за развитие гипопитуитаризма) на эффективность терапии рекомбинантными препаратами гормона роста. Создан математический калькулятор, позволяющий прогнозировать конечный рост пациентов с СТГ-дефицитом российской популяции.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные в работе данные позволят повысить эффективность терапии рГР у детей с различными формами гипофизарной карликовости, улучшить качество жизни пациентов при одновременном снижении потенциальных рисков и экономических затрат лечения.

Определение влияния ауксологических, гормональных и молекулярно-генетических маркеров на показатель конечного достигнутого пациентами роста позволит разработать и внедрить в практику эффективные протоколы персонализированного подхода к терапии рГР.

### **Внедрение в практику**

Научные положения и практические рекомендации, изложенные в диссертации, внедрены в повседневную работу отделения отделения роста и соматического развития НИИ Детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Терапия рГР является высокоэффективным средством нормализации линейного роста вне зависимости от формы врожденного гипопитуитаризма.
2. Эффект терапии рГР у детей с гипофизарной карликовостью зависит от регулярности и длительности терапии рГР, роста родителей пациента, степени отставания в росте и костного возраста на момент диагностики СТГ-дефицита и не зависит от наличия мутаций в генах, ответственных за развитие гипофиза.
3. Мутации в генах, ответственных за развитие гипофиза, выявлены у 26% обследованных. Наиболее частой мутацией у пациентов с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза являются мутации в гене *PROPI*, а у пациентов с изолированным дефицитом гормона роста – мутации в гене *GH-1*.
4. Разнообразие проявлений гипопитуитаризма у детей с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза диктует необходимость пристального наблюдения за пациентами с целью ранней диагностики и своевременного начала заместительной терапии вторичных недостаточностей.

### **Апробация работы**

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 1 сентября 2017 года на расширенной межотделенческой научной конференции ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

Результаты работ доложены на 55-ом Съезде Европейского Общества Детских Эндокринологов ESPE 2016 (Париж, 09.2016), III Всероссийском эндокринологическом конгрессе с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 03.2017), XIII Российской научно-практической конференции детских эндокринологов «Персонализированная

эндокринологическая помощь в педиатрии» (Санкт-Петербург, 05.2017), семинаре «Анализ данных в медицине 2017» (Москва, НИУ ВШЭ, 05.2017).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 3 работы – в журналах, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для публикации основных научных результатов диссертаций.

### **Структура и объем работы**

Диссертация состоит из оглавления, введения, обзора литературы, четырех глав собственных данных, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Работа изложена на 151 листе машинописного текста, иллюстративный материал представлен 6 рисунками и 31 таблицей. Список литературы включает 129 названий.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### **Предикторы эффективности персонализированного подхода к лечению гипофизарной карликовости у детей**

Соматотропная недостаточность (СТГ-дефицит) – заболевание, вызванное нарушением синтеза, секреции, регуляции и биологического эффекта соматотропного гормона.

Гормон роста (ГР, соматотропный гормон, СТГ) представляет собой полипептид, состоящий преимущественно из 191 аминокислоты, вырабатывается гипофизом.

СТГ секретируется на протяжении всей жизни человека. Его основная функция в детстве – стимуляция линейного роста. Вместе с тем, ГР является важнейшим анаболическим гормоном, влияющим на все стороны жизнедеятельности. Известно, что в условиях врожденного СТГ-дефицита в организме, начиная с детства и постепенно усугубляясь с возрастом, развиваются многообразные метаболические нарушения, включая изменения фосфорно-кальциевого, жирового, белкового и углеводного обмена. Эти изменения приводят к развитию остеопороза, гиперхолестеринемии и дислипидемии, увеличению риска развития ишемической болезни сердца, изменению «композиционного состава» тела в виде избытка жировой и дефицита мышечной ткани. Они отражаются на психическом и эмоциональном статусе человека, значительно ухудшают состояние здоровья и являются причиной преждевременной смертности [1,2].

Основной целью лечения дефицита ГР в детстве является нормализация темпов роста и физического развития ребенка.

Впервые, для лечения карликовости, гипофизарный ГР стал использоваться в 1950-х годах. С 1985 г. общепризнанным средством лечения низкорослости, обусловленной СТГ-дефицитом, является рекомбинантный гормон роста (рГР).

Многочратно доказана высокая эффективность данной терапии. Вместе с тем, ответ на терапию рГР у детей с СТГ-дефицитом может значительно различаться.

В связи с этим, особенно актуальными являются работы, отражающие персонифицированный подход к лечению рГР, который способствует оптимизации эффекта и экономических затрат терапии.

В настоящее время исследователи имеют возможность анализировать результаты лечения нескольких поколений детей с СТГ-дефицитом, длительно регулярно получавших терапию рГР и достигших конечного роста. Различия между прогнозируемым и достигнутым конкретным пациентом ростом дают основания для поиска предикторов эффективности лечения.

Настоящая работа представляет собой обзор исследований и эволюцию научных изысканий, направленных на поиск маркеров эффективности заместительной терапии рГР при СТГ-дефиците.

Уже на заре применения рГР исследователи пытались разработать модели прогнозирования эффективности лечения гипофизарной карликовости. С использованием ауксологических и гормональных показателей пациентов были разработаны прогностические модели роста. Данные модели являются математическими формулами, которые используются на ранних этапах лечения рГР для расчета долговременного ростового ответа и прогнозирования конечного роста пациента. Основными требованиями к прогностическим моделям являются высокая степень прогнозирования, точность, специфичность, отсутствие систематического отклонения и практичность в применении.

### **1.1 Прогнозирование ростового эффекта терапии рГР с учетом ауксологических характеристик**

Работы по прогнозированию эффективности терапии рГР стали появляться в 1990 годах. Данные модели были построены с использованием множественной линейной регрессии (МРЛ) и представляют собой математические формулы. Одной из первых была разработана модель Mortensen Н.В. с коллегами (1991 год) [3]. Исследователи проанализировали результаты первого года лечения рГР 15 пациентов с СТГ-дефицитом и идиопатической низкорослостью (ИН). Полученная математическая формула для прогнозирования скорости роста была следующей: скорость роста (см/год) = 3,15 + 1,61 x длина голени после трех

месяцев течения рГР (см). Доля объясняемой дисперсии ( $R^2$ ) для данной модели составляла 56%, стандартная ошибка оценки регрессии не определялась. Стоит заметить, что данная модель не получила широкого распространения в клинической практике, так как базировалась на анализе очень маленькой группы пациентов и не учитывала таких важных предикторов, как ауксологические и гормональные.

Одной из первых используемых стала модель Wikland К.А. с коллегами (2000 г.)[4]. Она была разработана при анализе большой группы препубертатных детей с отставанием в росте. Для создания модели было обследовано 269 пациентов (224 мальчика, 83%) с установленным диагнозом изолированный дефицит гормона роста (ИДГР) (173 ребенка) или идиопатическая низкорослость (ИН) (96 пациентов) получающих терапию рГР (средний возраст начала терапии 9 лет (2,8-15,0)). Оценивались следующие показатели: коэффициент стандартного отклонения (SDS) роста при рождении, SDS роста за год до начала терапии, SDS роста непосредственно перед назначением рГР, рост родителей (см), SDS скорости роста до назначения терапии и в первые два года лечения, базальный уровень ИФР-1, максимальный стимулированный уровень СТГ и уровень СТГ при проведении 24-часового мониторинга. Все пациенты получали терапию рГР в расчетной дозе 0,033 мг/кг/сут. Модель была создана с учетом разницы между показателем генетически прогнозируемого роста (ГПР) и конечного достигнутого роста (КДР) 149 пациентов. Результатом работы стала разработка сложной системы формул и коэффициентов, которые позволяют прогнозировать рост пациентов с СТГ-дефицитом, получающих лечение рГР. Однако, при описании модели не указывались  $R^2$  и стандартная ошибка оценки регрессии.

В 2001 году Schönau E. с коллегами [5] использовали множественный регрессионный анализ для создания своей модели прогнозирования эффективности терапии рГР. В исследовании, которое проводилось в течение 1 года, приняли участие 58 препубертатных пациента (41 мальчик, 71 %). При формировании модели были включены следующие параметры: коэффициент костный возраст (КВ)/хронологический возраст (ХВ), уровень базального ИФР-1,

уровень дезоксипиридинолина в моче (маркер резорбции кости) через 1 месяц от начала терапии рГР, скорость роста через 3 месяца после начала терапии рГР. Математическая формула модели: скорость роста (см/год) = 2,543 – (2,337 x коэффициент КВ/ХВ) – (0,010 x уровень ИФР-1 до лечения (нг/мл)) + (0,100 x уровень дезоксипиридинолина в моче через 1 месяц, после начала рГР (нмоль/ммоль креатинина)) + (0,299 x скорость роста после 3 месяцев лечения рГР (см/год)). Доля объясняемой дисперсии ( $R^2$ ) в полученной модели составила 89%, а стандартная ошибка оценки регрессии – 0,93 см/год.

В 2003 году Ranke M.B. с коллегами [6] разработали прогностическую модель для детей пубертатного возраста. Авторами были проанализированы 303 человека (180 мальчиков, 59%) с идиопатическим СТГ-дефицитом из международной базы данных KIGS (Pfizer International Growth Database, добровольное фармако-эпидемиологическое исследование для детей, получавших Genotropin™). Входные предикторы модели были следующие: показатели на момент начала терапии рГР (SDS генетически прогнозируемого роста, максимальный стимулированный уровень СТГ (нг/мл), возраст (лет), костный возраст (лет), рост (см), SDS роста, доза рГР (мг/кг/сут)), показатели на момент начала пубертата (возраст (лет), костный возраст (лет), рост (см), SDS роста, доза рГР (мг/кг/сут)) и показатели на момент достижения конечного роста (возраст (лет), костный возраст (лет), рост (см), SDS роста). Оценивался суммарный ростовой эффект пациента от момента начала пубертата до достижения КДР на фоне терапии рГР.  $R^2$  в полученной модели составила 70%, стандартная ошибка оценки регрессии – 4,2 см. Математическая формула модели: суммарный ростовой эффект от момента начала пубертата до достижения КДР (см) = 48,3 + [пол (мальчики = 1; девочки = 0) x 11,3] + [возраст начала пубертата (годы) x 3,0] + [возраст начала пубертата (годы) - SDS генетически прогнозируемого роста x -1,3] + [доза рГР (мг/кг/сут) x 137].

В 2007 году de Ridder M.A. с коллегами [7] была создана одна из первых предикторных моделей, рассчитывающих КДР и SDS КДР детей с СТГ-дефицитом. Для создания данной модели авторы использовали Национальный

Немецкий регистр пациентов, получающих рГР. Данный регистр на момент проведения исследования содержал данные более 2200 человек. Авторами были выбраны мальчики, рожденные в 1985 году и девочки, рожденные в 1987 году, которые на момент проведения исследования достигли КДР. Диагноз был подтвержден лабораторно (максимальный стимулированный уровень СТГ менее 10 нг/мл), пациенты получали терапию рГР в течение как минимум 1 года до достижения КДР. Группа исследования составила 297 человек. Пациенты были разделены на две группы: препубертатные (208 человек) и пубертатные (89 человек). Для создания модели, прогнозирующей SDS КДР, использовались предикторы, доступные на момент начала терапии рГР: SDS роста, SDS ГПР, максимальный стимулированный уровень СТГ (макс. СТГ) (нг/мл), пол (0=мальчики, 1=девочки), форма заболевания (0=ИДГР, 1=МДГА), КВ(лет). Полученная математическая формула для препубертатных детей:  $SDS \text{ КДР} = 1,186 + 1,021 \times SDS \text{ роста (начало)} + 0,077 \times [SDS \text{ роста (начало)}]^2 + 0,264 \times SDS \text{ ГПР} - 0,148 \times \log_{10}(\text{макс СТГ}) + 0,260 \times \text{пол} + 0,302 \times \text{форму заболевания} - 0,047 \times \text{КВ}$ . Для данной модели показатель  $R^2$  составил 37%, стандартная ошибка оценки регрессии – 0,84SD. Для пубертатной группы формула была следующей:  $SDS \text{ КДР} = - 0,746 + 0,416 \times SDS \text{ роста (начало)} + 0,391 \times SDS \text{ ГПР} + 0,242 \times \text{КВ}$ . Показатель  $R^2$  составил 41%, стандартная ошибка оценки регрессии – 0,83 SD.

Несмотря на широкое использование моделей МРЛ для прогнозирования эффективности терапии рГР, данные модели имеют ряд недостатков. Это и низкая доля объясняемой дисперсии, и достаточно высокая погрешность вычисления. Одним из главных недостатков моделей МРЛ является невозможность использования бинарных предикторов, таких как пол, вид СТГ-дефицита (ИДГР/МДГА), регулярность терапии рГР и пубертатный статус пациентов. Приняв во внимание все негативные стороны моделей МРЛ, была предпринята попытка использовать другие методы прогнозирования. Одним из этих методов являются искусственные нейронные сети (ИНС). ИНС представляют собой обучающиеся адаптивные математические модели. Они успешно используются в

разных областях для решения задач классификации, кластеризации, регрессии и др.

Первыми исследователями, которые использовали ИНС как инструмент прогнозирования эффективности терапии рГР, стала Smuczynska J. с коллегами (2015 год) [8]. Для создания ИНС была использована программа STATISTICA Neural Networks PL. В ходе исследования были созданы три модели:

- обучающая, включающая 150 человек (108 мальчиков, 42 девочки),
- модель валидации: 45 человек (26 мальчиков, 19 девочек),
- тестовая модель: 50 человек (36 мальчиков, 14 девочек).

Авторами были выбраны предикторы, известные на момент диагностики СТГ-дефицита: возраст пациента (лет), пол, рост (см) и SDS роста, скорость роста (см/год) до назначения рГР, костный возраст (лет) и коэффициент КВ/ХВ, рост матери пациента (см) и SDS роста матери, рост отца пациента (см) и SDS роста отца, пубертатный статус пациента, максимальный стимулированный уровень СТГ (нг/мл), базальный уровень ИФР-1 (нг/мл) и SDS ИФР-1.  $R^2$  учебной модели прогнозирования SDS КДР составила 43%, модели валидации 43%, тестовой модели 42%. Среднеквадратичная ошибка моделей составила 0,59; 0,63 и 0,60; соответственно.  $R^2$  учебной модели прогнозирования абсолютного значения КДР составила 77,7%, модели валидации - 80,7 %, тестовой модели - 78,7%. Среднеквадратичная ошибка моделей составила 3,8 см; 3,9 см и 3,9 см; соответственно. Стоит отметить, что в данное исследование были включены пациенты только с изолированным СТГ-дефицитом.

Было показано, что ИНС являются новым, перспективным и ценным инструментом создания моделей прогнозирования конечного роста у пациентов с СТГ-дефицитом. Они являются точными в прогнозировании и доступными для применения клиницистами.

Включение определенных предикторов в модели прогнозирования основано на доказанном факте влияния данных параметров на показатель конечного роста пациентов.

В настоящее время наиболее изучены следующие факторы, от которых зависит эффективность терапии рГР: форма СТГ-дефицита (МДГА/ИДГР), гендерная принадлежность, скорость роста в первый год терапии (см), генетически прогнозируемый рост, возраст пациента на момент начала терапии, степень дефицита СТГ, доза рГР, регулярность терапии рГР.

### **Форма СТГ-дефицита:**

Вопрос зависимости конечного роста пациента от формы СТГ-дефицита активно обсуждается. В некоторых исследованиях [6,8], было показано, что пациенты с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза (МДГА) достигают лучших показателей конечного роста, чем пациенты с изолированным СТГ-дефицитом (ИДГР). Одним из крупнейших исследований по оценке эффективности терапии рГР у пациентов с ИДГР и МДГА является работа F. Darendeliler с коллегами [8].

Данная группа ученых обследовала 2173 пациента, зарегистрированных в базе KIGS, с установленным диагнозом идиопатическая соматотропная недостаточность (выброс гормона роста при проведении СТГ-стимуляционных проб менее 10 нг/мл, отсутствие тяжелых соматических заболеваний), и получавших терапию рГР с момента установки диагноза до достижения конечного роста.

Пациенты были разделены на две группы: ИДГР и МДГА. Группа с ИДГР состояла из 1619 человек (971 мальчик, 60%), группа с МДГА из 554 человек (360 мальчики, 65%). Средний возраст начала терапии рГР в группе с ИДГР составил 9,2 года (4,9 – 12,0), в группе с МДГА - 7,7 лет (2,8-12,2). Все пациенты получали лечение в дозе 0,2 мг/кг/нед. SDS роста пациентов на момент начала терапии составлял -3,1 (-4,5; -2,1) и -3,8 (-5,7; -2,3) соответственно ( $p < 0,001$ ).

Конечный рост пациентов фиксировался при снижении скорости роста менее чем 2 см за 9 мес, достижении хронологического возраста старше 16 лет у мальчиков и старше 14 лет у девочек, при достижении «костного возраста» более 14 лет у мальчиков и более 13 лет у девочек.

При сравнении показателей конечного роста с поправкой на генетически прогнозируемый рост было доказано, что пациенты с ИДГР достигают худших результатов конечного роста, чем пациенты с недостаточностью двух и более тропных гормонов гипофиза. SDS конечного роста у пациентов с ИДГР составил -1,4 (-2,9; -0,1), тогда как SDS конечного роста у пациентов с МДГА оказался -1,1 (-3,0; 0,5) ( $p < 0,001$ ).

В исследованиях Blethen S.L. с коллегами (1997 г.) и Thomas M. с коллегами (2001 г.), также сообщалось, что пациенты с МДГА достигали лучших результатов конечного роста, чем пациенты с ИДГА, однако с учетом поправки на генетически прогнозируемый рост, различия оказались недостоверными [9,10].

Исследование Rohayem J. (2016 г.) с коллегами [11] подтвердило предположение, что при своевременном назначении терапии рГР пациенты и с МДГА, и с ИДГР достигают генетически прогнозируемого конечного роста. В исследовании приняли участие 99 пациентов с СТГ-дефицитом: 21 ребенок с МДГА (16 мальчиков, 76%) и 78 человек с ИДГР (55 мальчиков, 71%). Показатель SDS конечного достигнутого роста был оценен у 15 пациентов с МДГА (11 мальчиков, 73%) и 54 пациентов с ИДГР (39 мальчиков, 72%). Достоверных различий между пациентами данных групп не получено ( $p = 0,883$ ).

#### **Гендерная принадлежность:**

До настоящего времени нет убедительных данных о влиянии гендерной принадлежности пациента на результаты конечного роста.

В исследовании F. Darendeliler с коллегами [8] показали, что в группе МДГА (554 человек, 360 мальчики, 65%), достоверных различий показателя конечного достигнутого роста среди мальчиков и девочек получено не было. В группе ИДГР (1619 человек, 971 мальчик, 60%) мальчики достигли лучших показателей конечного роста. Однако учитывая, что в данном исследовании у девочек был значительно более низкий рост родителей, статистически значимой разницы в результатах конечного роста не оказалось.

В исследовании Чикулаевой О.А. [13] было проведено сравнение прогнозируемой и фактической скорости роста в зависимости от пола детей. При

обследовании 93 пациентов (69 мальчиков, 74%), прогнозируемая скорость роста как у мальчиков, так и у девочек совпала с фактической (мальчиков  $p=0,16$ ; девочек  $p=0,81$ ).

### **Скорость роста в первый год терапии:**

Темп роста в первый год терапии считается основным прогностическим признаком эффективности лечения рГР.

В этот период скорость роста не только больше, чем до лечения, но и значительно превышает возрастную норму. Однако уже к концу первого полугодия терапии темп роста замедляется, и на втором году его скорость в большинстве случаев снижается до возрастной нормы.

В исследовании F. Darendeliler с коллегами [8] скорость роста в первый год терапии и генетически прогнозируемый рост явились главными предикторами успешного лечения рГР. При обследовании 2173 пациентов с дефицитом гормона роста (как ИДГР, так и МДГА) было выявлено, что до лечения SDS скорости роста у пациентов с ИДГР (1619 человек, 971 мальчик, 60%) составил:  $-1,6$  ( $-3,8$ ;  $0,4$ ), в группе с МДГА (554 человек, 360 мальчики, 65%):  $-2,6$  ( $-5,1$ ;  $0,0$ ). На первом году терапии рГР SDS скорости роста увеличился до  $+3,6$  ( $0,2$ ;  $7,4$ ) в группе с ИДГА и до  $+4,1$  ( $-0,5$ ;  $9,2$ ) в группе с МДГА.

При обследовании 83 детей с СТГ-дефицитом (62 мальчика, 75%) Пятушкиной Г.А. в 2007 году было отмечено, что средняя скорость роста до лечения рГР составила  $2,8 \pm 1,1$  см/год. За первый год терапии она увеличилась до  $14,2 \pm 2,5$  см/год, причем максимальные темпы отмечались в первые 3 месяца лечения ( $18,1 \pm 4,7$  см/год), затем наблюдалось постепенное снижение скорости роста до возрастной нормы [14].

Данный факт, вероятно, связан с постепенным насыщением рецепторов СТГ, а также завершением пролиферации основного пула незрелых хондроцитов.

Hartmann K. с коллегами [15] проанализировали результаты лечения 75 немецких детей (46 мальчиков, 61 %), получавших терапию рГР в дозе  $0,035$  мг/кг/день в течение  $343 \pm 201$  дней, 48 пациентам группы был установлен диагноз идиопатический СТГ-дефицит (средний возраст на момент начала

исследования, составил  $13,4 \pm 2,9$  года, SDS роста:  $-2,2 \pm 1,1$ ). Результаты исследования подтвердили наибольшую эффективность первого года лечения рГР: средняя скорость роста в первый год терапии в группе пациентов с СТГ-дефицитом составила  $7,3 \pm 2,5$  см/год.

### **Генетический прогнозируемый рост:**

Одним из важнейших предикторов эффективности применения рГР является генетически прогнозируемый рост, зависящий от роста родителей. Доказано, что при своевременном начале терапии рГР пациенты с СТГ-дефицитом достигают своего генетически прогнозируемого роста [9,11].

В ранних исследованиях [16,17] сообщалось, что пациенты, получающие терапию рГР, не достигают конечного прогнозируемого роста, что, вероятнее всего, было связано с поздним началом лечения, его нерегулярностью и отсутствием персонализированного подхода к терапии.

В исследовании Darendeliler F. с коллегами [9] была показана положительная корреляция между генетически прогнозируемым и конечным достигнутым и у пациентов с МДГА ( $r = 0,53$ ;  $p < 0,001$ ), и у пациентов с ИДГР ( $r = 0,59$ ;  $p < 0,001$ ).

В исследовании Rohayem J. с коллегами [11] 80,7 % мальчиков и 76,2 % девочек с СТГ-дефицитом достигли генетически прогнозируемого конечного роста.

### **Возраст начала терапии рГР:**

Неоспоримым является тот факт, что чем раньше диагностирован дефицит гормона роста и начата заместительная терапия рГР, тем лучше показатели конечного роста ребёнка.

По данным зарубежных исследований, средний возраст начала терапии рГР составляет 9,2 года у пациентов с ИДГР (4,9; 12,0) и 7,7 лет у пациентов с МДГА (2,8; 12,2) [9].

Доктор de Luca F. с коллегами [18] наблюдали 13 детей, с установленным диагнозом СТГ-дефицит, которые получали терапию рГР в течение минимум 9 лет (максимальный возраст включения в исследование составил 13 лет). Средний

показатель SDS роста на момент диагностики СТГ-дефицита составлял -4,1. У восьми пациентов конечный рост превысил прогнозируемый рост, два пациента достигли конечного прогнозируемого роста, у трех пациентов конечный рост оказался ниже целевого диапазона. Анализ факторов, влияющих на результаты конечной роста, выявил, что конечный рост отрицательно коррелирует с хронологическим возрастом начала терапии и положительно - с достигнутым ростом на момент начала пубертата.

Схожее исследование было проведено в Швеции [19], где проанализированы результаты лечения 401 шведского ребенка (294 мальчика, 73%) с идиопатическим СТГ-дефицитом (база данных KIGS), в период с 1987 по 2006 год. Были сформированы группы в зависимости от пола, возраста и тяжести ДГР. В каждой группе анализировался рост при установке диагноза и занесении в базу KIGS, рост перед началом полового созревания и конечный рост пациентов.

Пациенты всех групп получали лечение рГР в дозе 0,033 мг/кг/сут в среднем в течение 4-5 лет до начала пубертата. Исследовав конечный рост пациентов всех групп с поправкой на генетически прогнозируемый рост, было показано, что все дети достигли социально приемлемых для шведской популяции значений, близких к прогнозируемому росту. SDS конечного достигнутого роста составил -1,07 ( $\pm 0,86$ ) у мальчиков и -0,97 ( $\pm 0,89$ ) у девочек.  $\Delta$  SDS конечного достигнутого и генетически прогнозируемого роста составила 0,24 ( $\pm 0,98$ ) у мальчиков и 0,22 ( $\pm 0,98$ ) у девочек.

В работе Российских исследователей также оценивалось влияние возраста на момент начала терапии рГР на ее эффективность [14]. При обследовании 41 пациента (31 мальчик, 76%) с ИДГР скорость роста детей в возрасте до 7 лет (N=20) на 1 и 2 году терапии составила  $15,53 \pm 1,26$  и  $11,47 \pm 1,13$  см/год соответственно и была статистически значимо выше, чем у пациентов более старших возрастных групп (N=21) ( $p < 0,05$ ). Аналогичная тенденция прослеживалась у пациентов с МДГА (41 ребенок, 32 мальчика, 78%): у детей в возрасте до 7 лет (N=11) показатели скорости роста на 1 и 2 году терапии рГР

оказались статистически значимо выше, чем у пациентов более старших возрастных групп (N=30) ( $p < 0,05$ ) (Таблица 1).

**Таблица 1. Скорость роста пациентов с МДГА на фоне лечения рГР в течение 1 и 2 года (по данным Пятушкиной Г. А.) [14].**

Возраст (годы)	Скорость роста на фоне лечения рГР (см/год)	
	1-й год	2-й год
< 7 лет	12,34 ± 0,77	7,32 ± 0,80
7 – 10,9	12,31 ± 0,98	6,33 ± 0,65
> 11	11,09 ± 1,46	6,25 ± 0,54
p	p<0,05	p<0,05

До настоящего времени остается дискуссионным вопрос о методе улучшения ростового прогноза при помощи торможения пубертата, путем применения аналогов гонадотропин-рилизинг гормона [20], или ингибиторов ароматазы [21]

В исследовании M. Veronica Mericq с коллегами [20] был обследован 21 пациент с СТГ-дефицитом (9 мальчиков, 43%). Хронологический возраст на момент включения в исследование составил  $14,3 \pm 1,6$  лет, «костный возраст» -  $11,3 \pm 1,1$  лет. Четверо пациентов впоследствии были исключены из исследования по причине развития у них гипогонадотропного гипогонадизма. Пациенты были рандомизированы на две группы: первая группа (N=7) получала рГР+ЛГРГ, а вторая группа (N=10) только рГР. Доза рГР (Нутропин) составляла 0,1 Ед/кг/день (0,033 мг/кг/сут), лечение продолжалось до достижения пациентами «костного возраста» 14 лет у девочек и 16 лет у мальчиков. ЛГРГ (Люпрон депо, Лейпрорелин) вводили в дозе 300 мкг/кг каждые 28 дней в течение 3 лет.

Через 3 года лечения значительное замедление костного созревания, наблюдавшееся у пациентов, получавших рГР + ЛГРГ (прогрессия «костного возраста» на  $1,5 \pm 0,2$  года), по сравнению с группой, получавшей только рГР (прогрессия «костного возраста» на  $4,2 \pm 0,5$  года) ( $p < 0,05$ ), позволило достигнуть лучших показателей. SDS конечного роста в первой группе в среднем составил -  $1,3 \pm 0,5$ ; во второй группе -  $-2,7 \pm 0,3$  ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, результаты данного исследования свидетельствуют о том, что задержка полового созревания с помощью ЛГРГ у пациентов с СТГ-дефицитом, получающих рГР, может способствовать увеличению конечного роста. Эта гипотеза подтверждается и следующими наблюдениями: пациенты с МДГА и отсроченным пубертатом, зачастую достигают лучших показателей конечного роста, чем пациенты с ИДГР. Вместе с тем, данное положение неоднозначно и требует более веских доказательств.

В 2007 году Nelly Mauras с коллегами изучили возможность улучшения ростового прогноза у пациентов с СТГ-дефицитом при помощи торможения пубертата назначением ингибиторов ароматазы (анастрозола). Было обследовано 52 мальчика пубертатного возраста с дефицитом гормона роста, получавших рГР в комбинации с ингибитором ароматазы (группа 1) или плацебо (группа 2) ежедневно в течение 36 месяцев.

50 пациентов получали лечение в течение 12 месяцев, 41 - в течение 24 месяцев, 28 - в течение 36 месяцев. В результате исследования линейный рост пациентов был сопоставим между группами. Однако, через 2 года наблюдения значительно более медленная прогрессия «костного возраста» отмечалась в группе, получающей анастрозол, по сравнению с группой, получающей плацебо ( $1,8 \pm 0,1$  против  $2,7 \pm 0,1$  лет;  $p < 0,0001$ ), через 3 года ( $2,5 \pm 0,2$  против  $4,1 \pm 0,1$  лет;  $p < 0,0001$ ). Это привело к улучшению ростового прогноза и увеличению конечного прогнозируемого роста на  $4,5 \pm 1,2$  см в течение 2 лет и на  $6,7 \pm 1,4$  см в течение 3 лет в группе пациентов, получающих рГР и анастрозол по сравнению с пациентами группы плацебо. Все пациенты, получавшие ингибиторы ароматазы имели нормальные темпы вирилизации.

Данное исследование показало, что назначение ароматазы может рассматриваться как способ улучшения ростового прогноза у мальчиков с СТГ-дефицитом в период пубертата.

## 1.2 Прогнозирование ростового эффекта терапии геномных и метаболических маркеров

### Доза гормона роста:

Рекомендуемая заместительная доза рГР в России составляет 0,033 мг/кг/сут [96].

Дозы рГР, используемые в других странах в качестве заместительной, как правило, варьируют от 0,025 до 0,035 мг/кг/сут. В большинстве Европейских стран стандартная доза рГР совпадает с Российской и составляет 0,033 мг/кг/сут [7,8,9,19], в США доза рГР варьирует от 0,024 до 0,034 мг/кг/сут [97], в Китае и Корее составляет 0,025 - 0,035 мг/кг/сут [98,99], в Японии - 0,033-0,035 мг/кг/сут [100].

Работы, направленные на индивидуальный подбор дозы рГР, преследуют цель достичь максимальной эффективности и безопасности лечения при его минимальной стоимости. В этой связи предпринимаются попытки титрации дозы рГР по уровню ИФР-1 в сыворотке. Так, в многоцентровом открытом рандомизированном и контролируемом исследовании проводилась оценка эффективности и безопасности рГР (длительность лечения 2 года) в группах с разными режимами дозирования [22].

В исследование были включены 172 препубертатных низкорослых ребенка (136 мальчики, 77%), из них 63 пациента с СТГ-дефицитом (максимальный стимулированный выброс СТГ  $3,96 \pm 1,94$  нг/мл) и 109 пациентов идиопатической низкорослостью (максимальный стимулированный выброс СТГ  $12,83 \pm 4,77$  нг/мл). Средний возраст на момент включения в исследование составил  $7,5 \pm 2,4$  года, костный возраст  $5,51 \pm 1,93$  лет, SDS роста:  $-2,64 \pm 0,61$ , у всех пациентов выявлен низкий уровень ИФР-1 (SDS ИФР-1:  $-3,36 \pm 1,74$ ).

Дети были разделены на 3 группы в зависимости от получаемой дозы рГР. Пациенты группы 1 получали рГР в дозе 0,04 мг/кг/сут в течение всего периода наблюдения (N=34); детям группы 2 проводился подбор дозы рГР ориентируясь на целевое значение SDS ИФР-1 = 0 (N=70); у пациентов группы 3 – на целевое

значение SDS ИФР-1 = +2,0 (N=68). Коррекция дозы проводилась каждые 3 месяца: в первой группе учитывались изменения веса пациента, во второй и третьей группе доза корректировалась при разнице SDS ИФР-1 более чем на 20% между текущим показателем и целевым.

Все группы были однородны по количеству наблюдаемых детей с СТГ-дефицитом и идиопатической низкорослостью. Через 2 года наблюдения в каждой группе было оценено  $\Delta$ SDS роста (см. таблицу 2)

**Таблица 2.  $\Delta$ SDS роста у пациентов с СТГ-дефицитом и идиопатической низкорослостью, в зависимости от дозы рГР (по данным Cohen P. с коллегами)[22].**

	$\Delta$ SDS роста (СТГ-дефицит)	$\Delta$ SDS роста (идиопатическая низкорослость)
Группа 1	1,23±0,12	0,84±0,07
Группа 2	1,41±0,13	0,87±0,09
Группа 3	2,04±0,17	1,33±0,09
Статистическая значимость различий (p) между гр. 1 и 3	p<0,001	p<0,001
Статистическая значимость различий (p) между гр. 2 и 3	p<0,001	p<0,001

$\Delta$  SDS роста пациентов как с СТГ-дефицитом, так с идиопатической низкорослостью была значительно выше в группе 3, чем в группе 2 (p<0,001) и группе 1 (p<0,001). Во всех группах  $\Delta$ SDS роста была значительно выше у детей с СТГ-дефицитом, по сравнению с детьми с идиопатической низкорослостью (p<0,05).

Анализируя  $\Delta$  SDS роста у пациентов с разными режимами дозирования рГР, исследователи показали, что нет статистически значимой разницы в эффективности терапии у детей, получающих лечение в стандартной дозе (0,04 мг/кг/сут) и у пациентов, доза препарата которым титровалась, приближаясь к целевому значению SDS ИФР-1 равному 0,0. Таким образом, лучшей

эффективности терапии рГР удается добиться только при повышении ИФР-1 до нормально-высоких уровней, что требует более высоких доз рГР.

Giorgio Radetti с коллегами [23] попытались тоже проанализировать эффективность лечения рГР при различных схемах дозирования. В исследовании приняли участие пациенты с СТГ-дефицитом (SDS роста < -2,0; скорость роста < 25 перцентили для хронологического возраста, наличие отставания «костного возраста» от хронологического, максимальный стимулированный уровень СТГ < 10 нг/мл).

В первой группе (N=85) применяемая доза рГР составила 0,04 мг/кг/сут, во второй (N=73) - 0,02 мг/кг/сут. Все пациенты имели ИДГР, объемные образования гипофиза были исключены с помощью МР-томографии головного мозга. Из двух групп выбраны по 13 пациентов, которые были попарно подобраны по полу, возрасту, SDS роста на момент начала терапии и уровню максимального стимулированного выброса СТГ. Различий в образе жизни и предпочтениях в питании между детьми не было. Наблюдение за пациентами велось до достижения конечного роста (достижение «костного возраста» 17 лет у мальчиков и 15 лет у девочек, отсутствие прибавки в росте в течение 6 месяцев). Пациентам группы 1, получающим более высокую дозу рГР, в начале исследования было проведено ОГТТ для исключения нарушения толерантности к глюкозе. Характеристика группы представлена в таблице 3.

Суммарно длительность лечения в группе 1 составила  $5,4 \pm 1,4$  года, в группе 2 -  $5,1 \pm 1,2$  года. Доза рГР на килограмм массы тела оставалась одинаковой в течение всего периода наблюдения.

Было выявлено, что SDS конечного роста у детей группы 1 значительно выше, чем у пациентов группы 2 ( $p=0,008$ ),  $\Delta$ SDS роста также выше у пациентов из группы 1. У детей группы 1 конечный рост превысил генетически прогнозируемый.  $\Delta$ SDS достигнутого конечного роста и прогнозируемого оказалось статистически значимо больше в группе 1 ( $p=0,01$ ). На всем протяжении наблюдения показатели углеводного обмена (по результатам ОГТТ) у пациентов группы 1 оставались стабильными.

Таким образом, исследование продемонстрировало наличие положительной корреляционной связи между дозой рГР и показателем конечного роста. Дети, получавшие более высокую дозу рГР (Гр. 1), не только достигли лучших показателей конечного роста, но и превысили свой прогнозируемый рост.  $\Delta$  достигнутого конечного роста и генетически прогнозируемого роста составила 0,79 SDS, что соответствовало 5,9 см (см. таблицу 4).

**Таблица 3. Характеристика групп в начале исследования (по данным Radetti G. с коллегами)[23]:**

	Возраст (годы)	Костный возраст (годы)	Пол (м/ж)	Рост (SDS)	Прогнозируемый рост (SDS)
Группа 1	11,6±1,9	9,0±2,3	10/3	-2,26±0,49	-0,74±0,50
Группа 2	11,5±2,2	8,8±2,3	10/3	-2,30±0,59	-0,67±0,97

**Таблица 4. Характеристика групп после достижения конечного роста (по данным Radetti G. с коллегами)[23]:**

	Возраст (годы)	Конечный рост (SDS)	$\Delta$ SDS	$\Delta$ SDS достигнутого конечного роста и генетически прогнозируемого роста
Группа 1	18,4±1,67	-0,45±0,36	1,81±0,58	0,33±0,51
Группа 2	17,2±1,2	-1,07±0,70	1,23±0,62	-0,46±0,70
Статистическая значимость различий (p)	-	0,008	0,002	0,01

Дозозависимый эффект рГР на конечный рост был показан и в других исследованиях [24-29]. Однако в некоторых работах, в частности Stanhope с коллегами [30] и Mac Gillivray с коллегами [31] данного результата достичь не удалось (пациентам с СТГ-дефицитом увеличивали дозу рГР с 5 мг/м<sup>2</sup>/нед до 10 мг/м<sup>2</sup>/нед в период пубертата). По-видимому, отсутствие влияния увеличения рГР на показатели конечного роста связано с увеличением дозы только в пубертатный период.

Увеличение дозы рГР в два раза во столько же раз повышает стоимость лечения, в связи с чем встает вопрос об экономической целесообразности подобных мер.

### **Степень дефицита гормона роста:**

По степени выраженности секреции СТГ выделяют тотальный и парциальный СТГ дефицит.

Выявлена положительная корреляционная связь между степенью СТГ-дефицита и эффективностью терапии рГР. У детей с выраженным СТГ-дефицитом (оценивается по уровню максимального стимулированного СТГ и SDS ИФР-1), даже минимальное повышение концентрации ИФР-1 приводит к значительному увеличению скорости роста, тогда как при относительно сохранной секреции СТГ, терапия рГР приводит к менее заметным изменениям темпов роста [14,16,25].

Так, в исследовании Пятушкиной Г.А., была проанализирована эффективность двух первых лет терапии рГР у пациентов с СТГ-дефицитом (N=82) в зависимости от максимального стимулированного уровня СТГ [14]. На первом этапе исследования пациенты были разделены на две группы (по 41 ребенку в каждой) в зависимости от формы гипопитуитаризма: ИДГР и МДГА. Далее каждая из групп была разделена на три подгруппы в зависимости от максимального стимулированного уровня СТГ.

Зависимость динамики роста от максимального выброса СТГ у пациентов с ИДГР представлена в таблице 5.

**Таблица 5. Зависимость динамики роста от максимального выброса СТГ у пациентов с ИДГР (по данным Пятушкиной Г.А.) [14].**

Показатели	Выброс СТГ (нг/мл)			Статистическая значимость различий (p)
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 3	
	<3,3	3,3-6,9	>=7	

ΔSDS роста в первый год терапии рГР	1,95 ±0,28	0,98 ± 0,23	0,48 ±0,13	1-2 1-2*,2-3**
Скорость роста в первый год терапии рГР (см/год)	15,07 ±1,10	10,64 ±0,59	9,17 ±0,49	
ΔSDS роста во второй год терапии рГР	0,55 ±0,16	0,55 ±0,10	0,08 ±0,21	1-2, 2-3**
Скорость роста во второй год терапии рГР (см/год)	9,74 ±1,97	7,57 ± 0,84	5,77 ±1,54	

\*p<0,001, \*\*p<0,05

Зависимость динамики роста от максимального выброса СТГ у пациентов с МДГА представлена в таблице 6.

**Таблица 6. Зависимость динамики роста от максимального выброса СТГ у пациентов с МДГА (по данным Пятушкиной Г.А.)[14].**

Показатели	Выброс СТГ (нг/мл)			Статистическая значимость различий (p)
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 3	
	<3,3	3,3-6,9	>=7	
ΔSDS роста в первый год терапии рГР	1,07 ±0,59	1,09 ±0,16	0,80 ±0,13	
Скорость роста в первый год терапии рГР (см/год)	12,09 ±1,38	11,86 ±0,80	10,50 ±0,49	2-3*
ΔSDS роста во второй год терапии рГР	0,55 ±0,10	0,26± 0,12		
Скорость роста во второй год терапии рГР (см/год)	8,00 ±1,06	6,12 ±0,34		1-2**

\*p<0,05, \*\*p<0,001

Фактическая скорость роста пациентов с ИДГР и максимальным выбросом СТГ <3,3 нг/мл на 1 и 2 году терапии была статистически значимо выше чем у пациентов с выбросом СТГ от 3,3 до 6,9 нг/мл (p<0,001). Темпы роста пациентов с МДГА и низким выбросом СТГ на пробах (<3,3 нг/мл) были также статистически значимо выше по сравнению с пациентами, имеющими более высокий выброс

СТГ ( $p < 0,05$ ). При анализе корреляционных взаимосвязей, была получена обратная умеренная корреляционная зависимость между максимальным стимулированным уровнем СТГ и скоростью роста пациентов на 1 году лечения ( $r = -0,443$ ,  $p = 0,001$ ), а также SDS скорости роста ( $r = -0,453$ ,  $p = 0,001$ ).

Таким образом, в ходе данной работы был подтвержден вывод о том, что чем ниже максимальный стимулированный уровень СТГ, тем выше эффективность терапии.

Данные результаты подтверждены и в работе японских ученых [33]. Из базы Японского регистра пациентов с СТГ-дефицитом, содержащей 5473 наблюдения, были выбраны 1192 случая, соответствующих следующим критериям: 1) дети допубертатного возраста с подтвержденным диагнозом идиопатический СТГ-дефицит; 2) хронологический возраст от 3 до 11 лет; 3) не получавшие лечение рГР в течение как минимум 1 года до обследования. Характеристика групп представлена в таблице 7.

**Таблица 7. Характеристика группы пациентов Японского регистра, включенных в исследование влияния максимального стимулированного уровня СТГ на эффективность терапии рГР (по данным Fujieda К. с коллегами) [33].**

Группы	Максимальный стимулированный уровень СТГ	Хронологический возраст на момент диагностики	SDS роста на момент диагностики	SDS генетически прогнозируемого роста
Группа 1 (N=139)	<5 нг/мл	7,17 (3,83; 10,33)	-2,97 (-4,43; -2,07)	-0,23(-1,48; 0,75)
Группа 2 (N=494)	от 5 до 10 нг/мл	7,08 (4,22; 10,42)	-2,69 (-3,75; -2,03)	0,66 (-1,58; 0,21)
Группа 3 (N=559)	Более 10	7,0 (4,75; 10,17)	-2,79 (3,85; -2,07)	-0,77 (-1,48; 0,21).

Через год лечения проводилась оценка  $\Delta$ SDS роста пациентов каждой группы. Дополнительно проводилась оценка  $\Delta$ SDS роста пациентов каждой группы в зависимости от возраста начала терапии.

Было показано, что максимальные темпы роста наблюдались у пациентов первой группы, по сравнению с пациентами второй и третьей групп. Достоверных различий в темпах роста на первом году лечения между пациентами группы 2 и группы 3 выявлено не было. Получена умеренная обратная корреляционная зависимость между максимальным стимулированным уровнем СТГ и  $\Delta$ SDS роста в течение первого года терапии ( $r=-0,352$ ).

Данное наблюдение также свидетельствует о влиянии степени дефицита СТГ на выраженность ответа на рГР: чем выше степень СТГ-дефицита, тем более высокие темпы роста наблюдаются на первом году терапии.

В 2015 году Ciresi A. [32] с коллегами оценили скорость роста итальянской когорты пациентов с ИДГР в зависимости от уровня максимального стимулированного СТГ. В исследовании приняли участие 284 допубертатных пациентов (208 мальчиков, 79%) с установленным диагнозом ИДГР (средний возраст  $10,8 \pm 2,8$  лет). Были сформированы две группы в зависимости от уровня максимального стимулированного СТГ: группа А (уровень СТГ менее 8 нг/мл, средний уровень в группе  $3,4 \pm 1,6$  нг/мл), группа В (уровень СТГ от 8 до 10 нг/мл, средний уровень –  $8,5 \pm 1,8$  нг/мл). Оценка скорости роста на фоне терапии рГР проводилась через 1 и 2 года после начала лечения. Было показано, что и на первом, и на втором году терапии скорость роста у пациентов группы А (тотальный СТГ-дефицит) статистически значимо выше, чем у пациентов группы В (парциальный СТГ-дефицит) ( $p=0,001$ , через 12 месяцев от начала лечения,  $p=0,049$ , через 24 месяца лечения соответственно). Оценивая абсолютные значения показано, что средняя скорость роста на первом году у пациентов группы А составила  $8,6 \pm 2,5$  см, в группе В:  $7,4 \pm 2,2$  см. На втором году лечения:  $7,7 \pm 1,7$  см и  $5,8 \pm 1,2$  см; соответственно.

### **Базальный уровень ИФР-1**

Известно, что уровень инсулиноподобных факторов роста в крови, главным образом, ИФР-1, коррелирует с уровнем СТГ и косвенно отражает его эндогенную секрецию.

Предполагается, что СТГ первоначально инициирует дифференцировку клеток-предшественников соединительной ткани, после чего ИРФ-1 воздействует на рост клона, происходит пролиферация хондроцитов и осуществляется линейный рост ребенка.

Содержание ИРФ-1 отражает не только абсолютный уровень СТГ в крови, но и его биологическую активность. Концентрация ИРФ-1 в сыворотке в течение суток достаточно постоянна.

При исследовании группы 82 российских пациентов с СТГ-дефицитом [14], получены статистически значимые различия между фактической скоростью роста пациентов с исходным SDS ИРФ-1 менее  $-4,0$  (на 1 году терапии скорость роста составила  $13,2 \pm 1,79$  см, на 2 году лечения:  $12,2 \pm 2,31$  см) и скоростью роста пациентов с базальным SDS ИРФ-1 более  $-2,0$  (скорость роста на 1 и 2 году составила  $11,8 \pm 0,84$  и  $7,00 \pm 1,27$  см; соответственно).

Значение максимального выброса СТГ на стимуляционных пробах коррелировало с исходным уровнем SDS ИРФ-1 [14].

### **Регулярность инъекции рГР:**

Большое значение в достижении генетически обусловленного конечного роста имеет регулярность использования рГР, своевременная коррекция дозы препарата по массе тела пациента, соблюдение рекомендаций по хранению и транспортировке препарата.

Опубликовано несколько исследований, касающихся соблюдения режима лечения рГР и результатов достижения конечного роста у пациентов с СТГ-дефицитом [6, 9, 11, 16]. Результаты этих работ свидетельствуют о важности правильного дозирования и регулярности инъекций рГР для достижения оптимального ростового ответа на терапию. Вместе с тем, как и при любом хроническом заболевании, при СТГ-дефиците у пациентов со временем накапливается усталость от лечения, с увеличением длительности терапии рГР, приверженность к лечению снижается.

До настоящего времени оценка приверженности к лечению рГР пациентов, ввиду отсутствия адекватных методов, была затруднена. С этой целью в основном

использовался субъективный метод – заполнение специальных опросников и контроль истраченных флаконов рГР.

С введением в эксплуатацию в 2007 году нового вида электронного устройства для шприц-ручек Easypod™ (Merck Serono SA, Женева, Швейцария), задача оценки приверженности лечению рГР пациентами упростилась. Easypod позволяет фиксировать в памяти устройства дату и время инъекции, дозу, назначенную лечащим врачом (мг), введенную дозу (мг) и статус введения препарата («установка дозы», «выполнена», «пропущена» или «частично введена»). Благодаря данному устройству впервые появилась возможность объективно контролировать комплаентность пациентов.

В 2013 году впервые были опубликованы результаты объективной оценки приверженности пациентов к лечению и эффективность этой терапии [34]. В исследовании участвовали 75 пациентов (61,3% мальчики) с различными вариантами отставания в росте, получающие рГР и использовавшие устройство Easypod™ в период с октября 2009 года по май 2011 года (период наблюдения составил  $343 \pm 201$  дней). Группа пациентов состояла из детей с идиопатическим СТГ-дефицитом (N=48), детей, рожденных с маленькими ростом для гестационного возраста (N=18), с синдромом Тернера (N=6) и хронической почечной недостаточностью (N=3). Достоверных межгрупповых различий в уровне комплаентности получено не было: ИДГР  $91,4 \pm 11,0\%$ ,  $91,1 \pm 15,3\%$  у пациентов, рожденных с маленькими ростом для гестационного возраста,  $86,0 \pm 14,5\%$  у пациентов с синдромом Тернера,  $99,3 \pm 1,0\%$ , у пациентов с хронической почечной недостаточностью. Результаты статистического анализа последних двух групп не вполне достоверны в связи с их малочисленностью. Не было выявлено различий между комплаентностью мальчиков и девочек:  $90,5 \pm 3,1\%$  и  $92,2 \pm 10,7\%$ ; соответственно. У пубертатных детей (N=41) был значительно более низкий уровень приверженности лечению ( $89,1 \pm 13,7\%$ ), чем у детей препубертатного возраста (N=29) ( $96,5 \pm 3,9\%$ ) ( $p < 0,005$ ).

## Генетические формы

С внедрением молекулярно-генетических методов диагностики, появилась возможность оценить влияние тех или иных генных дефектов, лежащих в основе СТГ-дефицита на эффективность терапии рГР.

В настоящее время известен ряд генов, ответственных за эмбриональное развитие гипофиза. К ним относятся: *ARNT2*, *GHI*, *GHRH*, *GHRHR*, *GHSR*, *GLI2*, *HESX1*, *LHX3*, *LHX4*, *OTX2*, *PAX6*, *POU1F1*, *PROP1*, *SHH*, *SOX2*, *SOX3*. Вместе с тем, в мировой литературе имеется лишь небольшое количество статей, в которых описаны малочисленные группы пациентов, чаще всего семейные случаи, с генетическими формами СТГ-дефицита, достигшие конечного роста.

### Мутации в гене *GHI* и *GHRHR*

Мутации гена гормона роста (ген *GHI*) и гена рецептора релизинг-фактора гормона роста (ген *GHRHR*) обнаруживаются в 34% семейных случаев ИДГР.

Ген *GHI* картирован на хромосоме 17q23 и локализуется внутри группы из пяти высоко гомологичных генов: плацентарно экспрессированный ген гормона роста *GH2*, два хорионосоматомаммотропных гена (*CSH1* и *CSH2*) и псевдоген *CSHP1* [35].

Ген *GHI* участвует в синтезе ГР и экспрессируется в передней доле гипофиза. При правильном сплайсинге гена *GHI* образуется протеин, который имеет молекулярную массу 22 кДа и обладает биологической активностью ГР. Нарушения процессов сплайсинга в экзоне 3 приводят к появлению других изоформ ГР, которые не являются биологически активными (протеины длиной 20 кДа, 17,5 кДа, 11,3 кДа и 7,4 кДа) [36].

Описаны 4 типа мутаций в гене *GHI*, приводящие к следующим формам заболевания [36]:

ИДГР типа Ia – обусловлен делецией гетерогенной длины и миссенс-мутациями (тип наследования аутосомно-рецессивный);

ИДГР типа Ib – обусловлен мутациями, вызывающими нарушение сплайсинга (тип наследования аутосомно-рецессивный);

ИДГР типа II – обусловлен миссенс-мутациями и нарушением сплайсинга (тип наследования доминантный);

ИДГР типа III – X-сцепленные мутации, сочетаемые с агаммаглобулинемией.

Ген *GHRHR* впервые идентифицирован в 1992 году. Он картирован на длинном плече 7 хромосомы (7p15), разделен на 13 экзонов и состоит из 1269 пар оснований, которые кодируют протеин, состоящий из 423 аминокислот. Рецептор релизинг-фактора гормона роста представляет собой семь трансмембранных G-белок-связанных рецепторов, преимущественно экспрессируемых в передней доле гипофиза. Гормон роста релизинг-фактор связывается с рецептором и активирует G-белок. При этом происходит увеличение внутриклеточного цАМФ, которое приводит к открытию кальциевых каналов и высвобождению СТГ, хранящегося в секреторных гранулах. Тип наследования заболевания, обусловленного мутациями в гене *GHRHR*-аутосомно-рецессивный. В настоящее время описано лишь небольшое количество мутаций данного гена (нарушение сплайсинга, миссенс-мутации и сдвиг рамки считывания), что связано со сложной структурой этого гена. Большинство описанных случаев относятся к семейным формам и лишь небольшое количество описанных пациентов являются гетерозиготными носителями двух различных мутаций в гене *GHRHR*.

В исследовании Rohayem J. с коллегами [37] были проанализированы аутологические характеристики и эффективность терапии рГР 100 немецких пациентов, наблюдающихся с диагнозом СТГ-дефицит. У 78 пациентов (70% мальчики, N=55) был диагностирован ИДГР, у 22 пациентов МДГА (73% мальчики, N=16). Обследование во взрослом возрасте с проведением молекулярно-генетического исследования и оценкой конечного достигнутого роста было возможным у 50 пациентов: 42 с ИДГР и 8 с МДГА.

Мутация в гене *GHI* была выявлена лишь у 1 из 42 пациентов, а мутация в гене *GHRHR* не выявлена ни у одного человека. На момент диагностики СТГ-дефицита SDS роста пациента, с мутацией в гене *GHI* (с.IVS3 + 5A → G)

составлял: -7,1. Диагноз был установлен в возрасте 15 лет. Терапия рГР продолжалась с 16 до 21 года, однако в связи с поздней диагностикой ИДГА конечный достигнутый рост мужчины составил 132 см (SDS роста: -6,6), возраст наступления пубертата - 20 лет. Оба родителя были здоровыми, их рост соответствовал 175 и 165 см, мутация у данного пациента была *de novo*.

В работе Lido A.C. [38] с коллегами исследование гена *GHI* было проведено 38 пациентам с изолированным тотальным СТГ-дефицитом (максимальный стимулированный уровень СТГ менее 3,3 нг/мл). Мутации в гене *GHI* были выявлены у 9 пациентов (23%). Характер наследования у восьми был аутосомно-рецессивный (ИДГР тип IA), у одного аутосомно-доминантный (ИДГР тип II). При сравнении ауксологических характеристик пациентов с генетическими (гр. 1) и идиопатическими (гр.2) формами ИДГР, было показано, что у пациентов 1 группы в более раннем возрасте диагностирован СТГ-дефицит ( $3,1 \pm 2,0$  и  $9,5 \pm 4,2$  года, соответственно ( $p=0,001$ )), более выражено отставание в росте (SDS роста  $-5,7 \pm 1,4$  и  $-4,0 \pm 1,1$ ; соответственно ( $p=0,003$ )), для них характерен более низкий максимальный стимулированный уровень СТГ ( $0,3 \pm 0,5$  и  $1,2 \pm 0,8$  нг/мл; соответственно ( $p=0,018$ )).

Эффективность терапии рГР в данном исследовании оценивалась в зависимости от максимального стимулированного уровня СТГ. Было показано, что в группе с максимальным выбросом СТГ менее 3,3 нг/мл, в которую попали пациенты с мутациями в гене *GHI*, отмечается более выраженный ростовой ответ в первый год терапии рГР ( $p<0,001$ ,  $p=0,009$ ) (см. таблицу 8).

**Таблица 8. Ауксологические параметры пациентов с ИДГР через год терапии рГР в зависимости от максимального стимулированного уровня СТГ данным Lido A.C. с коллегами)[38].**

	Максимальный стимулированный уровень СТГ, нг/мл		Статистическая значимость различий (p)
Ауксологические параметры	<3,3	3,3-10	

Скорость роста, см/год	10,8±4,9	8,8±2,3	<0,001
Δ SDS роста через год после лечения рГР	1,1±1,0	0,6±0,4	0,009

Kempers M.J. с коллегами [39] описали три неблизкородственные семьи из Нидерландов с ИДГР обусловленным мутациями в гене *GHI* (6 пациентов). СТГ-дефицит пациентам этих семей был установлен очень рано (1,0-1,9 лет), для них был характерен крайне низкий максимально стимулированный уровень СТГ (0,7-2,5нг/мл) и хороший ответ на терапию рГР в течение первого года лечения (ΔSDS роста +1,4;+3,5). У описанных пациентов был диагностирован ИДГР типа II с аутосомно-доминантным типом наследования.

Demirbilek H. с коллегами [40] обследовали детей из двух близкородственных турецких семей. Семьи состояли из 13 детей. Матери этих детей были родными сестрами, а отцы родными братьями. При рождении у одного из детей была выявлена тяжелая гипогликемия, в дальнейшем отмечалось отставание в росте. У 8 детей из 13 отмечалось выраженное отставание в росте (SDS роста на момент диагностики СТГ-дефицита:-3,23;-9,16). Пациентам с низкорослостью был проведен молекулярно-генетический анализ и выявлена гомозиготная мутация с.190T>G (р.C64G) в гене *GHRHR*. Здоровые дети и родители пациентов были гетерозиготными носителями данной мутации. Была рекомендована терапия рГР. Скорость роста в первый год лечения составила от 9,2 до 15,3 см/год, что свидетельствует о высокой эффективности рГР у пациентов с мутациями данного гена.

### Ген *ARNT2*

Ген *ARNT2* является членом семейства транскрипционных факторов с главным доменом типа спираль-петля-спираль (bHLH), смежного с доменом PAS. Белок состоит из 712 аминокислот и на 57 % идентичен последовательностью аминокислот с белком *ARNT*. Локализован на длинном плече 15 хромосомы (15q24) [41]. В 2013 году Webb с коллегами [42] обнаружили экспрессию гена *ARNT2* в коре головного мозга, гипоталамусе, передней и задней доле гипофиза, таламусе, а также в дорзальных ганглиях нервного гребня, эпителии бронхов,

внутреннем слое желудка и в почках, с особенно сильно выраженной экспрессией в почечных канальцах эмбриона человека.

Авторы впервые описали семейный случай 6 пациентов из Саудовской Аравии с гомозиготной мутацией с.1373\_1374dupTC в данном гене. Синдром не был ранее зарегистрирован и включал в себя: постнатальную микроцефалию с гипоплазией лобно-височной доли, МДГА, судороги, выраженные нарушения зрения и аномалию почек и мочевыводящих путей. Компоненты гипопитуитаризма включали в себя несахарный диабет, СТГ дефицит, вторичный гипотиреоз и вторичный гипокортицизм. Данные о применении рГР и показателях конечного роста не приведены.

### Ген *GHSR*.

Рецептор секретогога гормона роста (РСГР, *GHSR*) - это рецептор, связанный с G-белком, который выявляется в нескольких областях головного мозга, он опосредует биологические эффекты грелина. Грелин является плейотропным гормоном, секретируемым желудком, который стимулирует пищевое поведение и положительный энергетический баланс. РСГР может сигнализировать и в отсутствие лиганда из-за высокой конститутивной активности и избирательно модулировать передачу сигналов дофамина посредством гетеродимеризации с рецепторами дофамина. Ген *GHSR* картирован на длинном плече 3 хромосомы (3q26.31) [43].

В 2006 году Pantel с коллегами [44] впервые описали двух детей из неблизкородственных семей у которых был диагностирован СТГ-дефицит и гомозиготную или гетерозиготную мутации 611C-A в 1 экзоне гена *GHSR*. Пациент с гомозиготной мутацией был рожден от близкородственного брака, родители и 2 сибса были гетерозиготными носителями мутации. Во второй семье гетерозиготными носителями были отец и пробанд, у матери и двух сибсов мутации не выявлены. Данные о применении рГР и показателях конечного роста у данных детей не известны.

Однако в 2009 году Pantel с коллегами [45] описали ещё одного ребенка с компаунд гетерозиготной мутацией в гене *GHSR* (с.6GA, p.W2X и с.709AT,

p.R237W). У пациента было отмечено выраженное отставание в росте (SDS роста: -3,0), дефицит массы тела, рецидивирующие гипогликемии и кетотическая рвота. В возрасте 6 лет 8 мес мальчику была рекомендована терапия рГР в дозе 0,035 мг/кг/сут, которую пациент получал до 17 лет 4 мес. В первый год лечения скорость роста составила 9,4 см/год, во второй - 8 см/год. Конечный рост пациента составил 167 см (SDS роста:+0,8). Показана высокая эффективность терапии рГР у данного ребенка.

### Ген *GLI2*.

Ген *GLI* был просеквенирован в глиомах головного мозга. Данный ген картирован на длинном плече 2 хромосомы (2q14). Он относится к семейству цинковых пальцев и связан с классом генов сегментации [46].

Roessler E. с коллегами (2005) [47] показали, что белок *GLI2* человека содержит ранее не описанную 5'-праймерную последовательность, расширяющую N-конец белка дополнительными 328 аминокислотами. Полноразмерный белок *GLI2* содержит 1586 аминокислот. Белок *GLI2-delta-N* содержит 1258 аминокислот и не имеет N-концевого репрессорного домена. Транскрипционная активность полноразмерного *GLI2* белка *in vitro* была в 30 раз ниже, чем у *GLI2-delta-N* белка. Было показано, что *GLI2-дельта-N* белок обладает сильной транскрипционной активностью *in vivo*: сверхэкспрессия в коже мышей привела к образованию эпителиальных выростов, напоминающих карциномы базальных клеток эпителия. Мутации в гене *GLI2* у человека вызывают краниофасциальные дефекты, аномалии развития гипофиза, лимба и/или головного мозга.

В 2003 году Roessler E. с коллегами [48] обследовали 390 пациентов с голопрозэнцефалией разной степени тяжести. Им было проведено молекулярно-генетическое исследование генов, отвечающих за развитие данного состояния: *SHH*, *GLI1*, *GLI2*, *ATCHED1*, *SMO1*, *ZIC2*. У 4 человек были выявлены мутации гена *GLI2* (гетерозиготная делеция 1-го участка в нуклеотиде 2274 гена *GLI2*).

У первого пациента наблюдалась двусторонняя расщелина губы и нёба, микроцефалия, СТГ-дефицит, гипоплазия гипофиза, полидактилия, гипотелоризм.

У второго - микроцефалия, задержка психомоторного развития, сращение ноздрей, СТГ-дефицит, выраженная задержка роста, гипотелоризм, отсутствие явных аномалий переднего мозга при проведении компьютерной томографии. У третьего пациента - расщелина губы и неба, пангипопитуитаризм, гипоплазия зрительного нерва, «пустое турецкое седло» при проведении МРТ головного мозга, двусторонняя полидактилия. О четвертом пациенте достоверных сведений не имеется, известно лишь, что ему была диагностирована голопрозэнцефалия. Данных о терапии рГР у данных пациентов нет.

### Ген *HESX1*.

Ген *HESX1* был впервые описан Hermesz с коллегами [49] в 1996 у мышей. Исследователи называли его Rpx (гомеобокс кармана Ратке). В 1998 году Dattani с коллегами [50] впервые просеквенировали данный ген у человека. Ген *HESX1* состоит из 4 кодирующих экзонов, картирован на длинном плече 3 хромосомы (3p14.3). Экспрессия данного гена влияет на ранние этапы развития эмбриона (на этапе формирования гастрюлы). Мутации в гене приводят к нарушению формирования аденогипофиза из клеток эктодермы первичной ротовой полости (кармана Ратке) [50]. В настоящее время описано 10 мутаций в гене *HESX1* (см. таблицу 9).

**Таблица 9. Клиническая и генетическая характеристика пациентов с мутациями в гене *HESX1*.**

Номер мутации	Фенотип	Мутация	Эффективность терапии рГР
.001	Септооптическая дисплазия	Гомозиготная мутация R160C	Неизвестна
.002	Септооптическая дисплазия, мягкая форма	Гетерозиготная мутация S170L	Неизвестна
.003	ИДГР с аномалией гипофиза	Гетерозиготная мутация T181A	Неизвестна
.004	Септооптическая дисплазия	Гетерозиготная мутация 306AG	Неизвестна

.005	МДГА	Гомозиготная мутация 77Т-С	Неизвестна
.006	Септооптическая дисплазия	Гомозиготная мутация 1684delG	Неизвестна
.007	МДГА	Гомозиготная мутация 449_450delAC	Неизвестна
.008	МДГА	Гомозиготная мутация 357+2Т-С	Неизвестна
.009	ИДГР с аномалией гипофиза	Гетерозиготная мутация E149K	Неизвестна
.010	МДГА	Гетерозиготная мутация Q6H	Неизвестна

### Ген *LHX3*.

В 1995 г. Zhadanov A.B. с коллегами впервые описали ген *LHX3* у мышей [51]. В 1999 году Sloop с коллегами [52] идентифицировали 2 изоформы человеческого белка *LHX3*: *LHX3a* и *LHX3b*, которые отличаются по своей способности трансактивировать клетки-мишени гипофиза.

Белок *LHX3* содержит 2 тандемно повторяющихся домена LIM и гомеодомен. Обе изоформы локализованы в ядре клетки и экспрессируются в передней доле гипофиза человека и эпителии внутреннего уха.

Ген *LHX3* к семейству цинковых пальцев, состоит из 6 экзонов и локализован на длинном плече 9 хромосомы (9q34.3). В настоящее время описано 9 мутаций в гене *LHX3* (см. таблицу 10)

**Таблица 10. Клиническая и генетическая характеристика пациентов с мутациями в гене *LHX3*.**

Номер мутации	Фенотип	Мутация	Эффективность терапии pГР
.001	МДГА	Гетерозиготная мутация p.Y116C	Неизвестна
.002	МДГА + нейросенсорная тугоухость	Гомозиготная мутация 23 bp deletion	Неизвестна

.003	МДГА + нарушение подвижности шейного отдела позвоночника	Гомозиготная мутация g.159delT	Неизвестна
.004	МДГА + короткая шея	Гомозиготная мутация p.A210V	Хорошая (скорость роста на фоне терапии рГР: 13,5 см/год). Конечный рост пациента не известен.
.005	МДГА+ короткая шея + неонатальная гипогликемия	Гетерозиготная мутация p.E173X	Хорошая (скорость роста на фоне терапии рГР +17 см/мес). Конечный рост пациента не известен.
.006	МДГА+ короткая шея + неонатальная гипогликемия	Гомозиготная мутация, полная делеция гена <i>LHX3</i>	Хорошая (скорость роста на фоне терапии рГР +23 см/мес). Конечный рост пациента не известен.
.007	МДГА	Гетерозиготная мутация p.W224X	Неизвестна
.008	МДГА + неонатальная гипогликемия + короткая шея с ограничением вращения + умеренная нейросенсорная тугоухость	Гомозиготная мутация 3,088-bp deletion	Неизвестна
.009	МДГА + гипоплазия гипофиза на МРТ	Гомозиготная мутация p.K50X	Неизвестна

#### Ген *LHX4*.

Ген *LHX4* был впервые выделен Li с коллегами [53] в 1994 году у мышей. Данный ген кодирует гомеодоменный белок LIM-типа. При гибридизации *in situ* было показано, что ген *LHX4* экспрессируется в вентролатеральных областях

нервной трубки и заднего мозга. Было также показано, что мутации в этом гене у мышей вызывают пороки развития легких.

В 2001 году Machinis с коллегами [54] показали, что белок LHX4 человека имеет 2 домена LIM и гомеодомен. Он обладает 99% идентичной последовательностью аминокислот с белком мышей.

В 2002 году Kawamata с коллегами [55] выявили, что ген *LHX4* человека кодирует белок, содержащий 390 аминокислот, состоит из 6 экзонов и картирован на длинном плече 1 хромосомы (1q25.2). В настоящее время описано 6 мутаций в гене *LHX4* (см. таблицу 11).

**Таблица 11. Клиническая и генетическая характеристика пациентов с мутациями в гене *LHX4*.**

Номер мутации	Фенотип	Мутация	Эффективность терапии рГР
.001	МДГА + дефекты мозжечка + "пустое турецкое седло"	Гетерозиготная мутация IVS4, G-C, -1	Неизвестна
.002	МДГА + "кукольное" лицо + ожирение	Гетерозиготная мутация p.A210P	Описаны две сестры с данной мутацией регулярно получавших рГР. SDS конечного достигнутого роста составил -2,0 и -2,5; соответственно; продолжительность терапии 11 и 12 лет соответственно
.003	МДГА + гипоплазия гипофиза + ожирение	Гетерозиготная мутация p.R84C	Описан один пациент с данной мутацией регулярно получавший рГР. SDS конечного достигнутого роста составил -3,0;

			продолжительность терапии 9 лет,
.004	МДГА	Гетерозиготная мутация p.L190R	Неизвестна
.005	МДГА + гипоплазия гипофиза	Гетерозиготная мутация p.P366T	Неизвестна
.006	МДГА	Гетерозиготная мутация 1-VP INS, 293C	Неизвестна

### Ген *OTX2*.

Впервые ген *OTX2* был просеквенирован в 1992 Simeone с коллегами [56] у грызунов. У человека данный ген впервые описан Dateki с коллегами [57] в 2010 году. Ген *OTX2* содержит 297 аминокислот, изоформа данного гена состоит из 289 аминокислот. При ПЦР-анализе тканей человека было обнаружено, что короткая изоформа гена *OTX2* экспрессируется в гипофизе, таламусе, гипоталамусе и клетках головного мозга человека. Он состоит из 5 экзонов, однако первые 2 экзона являются некодирующими, картирован на длинном плече 14 хромосомы (14q22.3) [58]. В настоящее время описано 14 мутаций в гене *OTX2* (см. таблицу 12).

**Таблица 12. Клиническая и генетическая характеристика пациентов с мутациями в гене *OTX2*.**

Номер мутации	Фенотип	Мутация	Эффективность терапии pГР
.001	Правосторонняя анофтальмия и левосторонняя микрофтальмия + микроцефалия	Гетерозиготная мутация 2-VP INS, 464GC	Неизвестна
.002	Микрофтальмия + двухсторонняя атрофия зрительных нервов	Гетерозиготная мутация p.R89G	Неизвестна

.003	Микрофтальмия	Гетерозиготная мутация 1-ВР DEL, 81С	Неизвестна
.004	Микрофтальмия	Гетерозиготная мутация р.У179Х	Неизвестна
.005	Микрофтальмия + парциальный СТГ-дефицит + задержка психомоторного развития	Гетерозиготная мутация 1-ВР INS, 402С	Неизвестна
.006	МДГА	Гетерозиготная мутация р. N233S	Неизвестна
.007	Микрофтальмия + МДГА + гипоплазия гипофиза	Гетерозиготная мутация 2-ВР INS, 576СТ	Неизвестна
.008	Ретинальная дегенерация, раннее начало + МДГА	Гетерозиготная мутация р. S138Х	Неизвестна
.009	Микрофтальмия + МДГА	16-ВР DEL, NT221	Неизвестна
.010	Микрофтальмия	Гетерозиготная мутация р. G188Х	Неизвестна
.011	Микрофтальмия + ИДГР	Гетерозиготная мутация р. R90S	Неизвестна
.012	Микрофтальмия	Гетерозиготная мутация 1-ВР DEL, 316С	Неизвестна
.013	Микрофтальмия	Гетерозиготная мутация р. R97Х	Неизвестна
.014	Ретинальная дегенерация, раннее начало	Гетерозиготная мутация р. E79К	Неизвестна

### Ген PAX6.

Ген *PAX6* член семейства генов спаренных боксов, он кодирует регулятор транскрипции, вовлеченный в окулогенез и другие процессы развития органа зрения. Данный ген картирован на длинном плече 11 хромосомы (11p13).

При мутациях в гене *PAX6* диагностируются различные патологии глаз: колобома зрительного нерва, аниридия, катаракта с поздней стадией дистрофии роговицы, гипоплазия зрительного нерва. Описано 26 мутаций данного гена, все они связаны с патологией органа зрения.

В 2015 году Takagi M. с коллегами [69] описали двух не близкородственных пациентов с гипопитуитаризмом ассоциированным с гетерозиготными мутациями в гене *PAX6*. Один из пациентов – японский мальчик с гетерозиготной делецией участка 308 kb в гене *PAX6*. У данного пациента был диагностирован ИДГР, расщелина неба и двухсторонняя гипоплазия зрительного нерва. Сообщается, что пациент получал терапию рГР с хорошим ростовым эффектом, однако ауксологические показатели после назначения рГР неизвестны.

У второго пациента диагностирована гетерозиготная мутация p.N116S в гене *PAX6*, ИДГР и двухсторонний крипторхизм. При проведении МРТ головного мозга была выявлена гипоплазия гипофиза. Патологии зрения не было выявлено. Отмечено, что эффект от терапии рГР был хорошим, однако ауксологические параметры также не представлены.

Guerra-Junior G. (2008 год) [70] описали трех пациентов с синдромом «утреннего сияния» (диск зрительного нерва в виде цветка выюнка), ИДГР и мутациями в гене *PAX6*. Все три пациента получали терапию рГР с хорошим ростовым эффектом: скорость роста 11,5; 12,0 и 6,5 см/год в течение первого года терапии. Конечный достигнутый рост пациентов неизвестен.

### Ген SOX2.

Ген *SOX2* кодирует синтез белка, состоящего из 317 аминокислот. Данный ген картирован на длинном плече 3 хромосомы (3q26.33) [71].

Гетерозиготные мутации в гене *SOX2* вызывают аномалии развития глаз (анофтальмия, микрофтальмия, колобома), гипопитуитаризм, характеризующийся

гипоплазией гипофиза. Также зачастую диагностируется гипоплазия мозолистого тела, гамартома гипоталамуса и мальформация гиппокампа. У пациентов, несущих инактивирующие мутации в гене *SOX2*, часто выявляются такие дефекты, как атрезия пищевода и сенсоневральная тугоухость. В настоящее время известно более 20 мутаций данного гена. Это многочисленные нонсенс-мутации, делеции и инсерции со сдвигом рамки считывания, миссенс-мутации. Эти мутации приводят к экспрессии белка *SOX2* с нарушенной функцией. Также выявлены хромосомные делеции, включающие ген *SOX2*, при которых отсутствует синтез белка *SOX2*.

В 2012 году описаны 2 пациентки с мутациями в гене *SOX2* (миссенс-мутация p.L97P и гаплонедостаточность c.60insG) и проявлениями гипопитуитаризма. У обеих пациенток был диагностирован лишь вторичный гипогонадизм, как единственный компонент МДГА. Терапии рГР пациентам не требовалась. У первой пациентки, помимо гипогонадотропного гипогонадизма, наблюдался двухсторонний микрофтальм с левосторонней склерокорнеей и афакией, а у второй пациентки - двусторонняя анофтальмия, снижение интеллекта и атрезия пищевода [72].

В 2014 году Macchiaroli A. с коллегами [73] описали европейского юношу с врожденной анофтальмией, гипогонадотропным гипогонадизмом и СТГ-дефицитом. Пациент обратился к эндокринологу в возрасте 17 лет 2 мес с жалобами на задержку роста (рост 153 см, SDS роста: -3,3) и отставание в половом развитии (Таннер 2, объем тестикул 4 и 5 мл). При молекулярно-генетическом обследовании была выявлена гетерозиготная мутация c.905delC в гене *SOX2*. Пациент получал терапию рГР, однако скорость роста в первый год лечения составила лишь 5 см/год. Показатель конечного достигнутого роста у данного пациента неизвестен.

### Ген *SOX3*.

Ген *SOX3* расположен на коротком плече X-хромосомы, имеет 1 экзон. Совместно с генами *SOX1* и *SOX2*, *SOX3* участвует в ингибировании

дифференцировки нейронов в эмбриональном периоде. Ген *SOX3* играет важную роль в сегментации глоточной дуги и образовании черепно-лицевых структур.

В 2015 году Rosolowsky E.T. с коллегами описали [74] четырех братьев с микроделецией участка X хромосомы (Xq27.1) на котором локализован ген *SOX3*. Несмотря на то, что у всех братьев была одинаковая мутация, клиническая картина заболевания различалась. У первого ребенка отмечался гипопитуитаризм включающий в себя СТГ-дефицит, вторичный гипотиреоз, вторичный гипокортицизм, вторичный гипогонадизм. При проведении МРТ головного мозга была выявлена гипоплазия гипофиза. Мальчик был компенсирован по вторичным недостаточностям, получал заместительную терапию рГР с хорошим эффектом, однако конечный достигнутый рост пациента неизвестен. У второго брата с рождения отмечались стигмы дисморфогенеза черепно-лицевого отдела черепа (эпикант, узкие глазные щели, низкопосаженные уши) и асимметрия лица. Пациента имел скрипучий голос, что может быть следствием паралича IX пары черепных нервов. Патология глаза включала в себя косоглазие, левостороннюю микрофтальмию, обширную левостороннюю хориоретинальную колобому и правостороннюю колобому сетчатки. Отмечалась задержка речевого развития при отсутствии признаков умственной отсталости. При проведении МРТ головного мозга выявлена гипоплазия гипофиза, однако при гормональном обследовании были обнаружены нормальные показатели св. Т4, ТТГ, ИФР-1, ИФРСБ-3 и кортизола. СТГ-стимуляционные пробы не проводились. Пациент не получал заместительной терапии. Третий пациент является единоутробным братом первым двум. У него при рождении был диагностирован гипопитуитаризм включающий в себя вторичный гипотиреоз, вторичный гипокортицизм, СТГ-дефицит, несахарный диабет. У пациента отмечалась микрогнатия, одиночная ладонная складка, микропенис, неопущение яичек и недоразвитие мошонки. При проведении МРТ головного мозга гипофиз не визуализировался. Мальчик был компенсирован по вторичным недостаточностям, получал заместительную терапию рГР однако конечный рост пациента неизвестен. Четвертый пациент был родным братом третьего. На момент исследования его возраст составлял 6 мес. У

него не было выявлено стигм дисэмбриогенеза и компонентов гипопитуитаризма на момент проведения исследования. Рост и вес при рождении были в норме.

В 2014 году Stagi S. с коллегами [75] описали пациента мутацией в гене *SOX3* (дупликация Xq26.3-27.3) у которого отмечался изолированный СТГ-дефицит, диспраксия глаз и умственная отсталость. Пациенту была назначена терапия рГР, на фоне которой рост находился в пределах 50-ой перцентили.

Bauters M. с коллегами (2014 год) [76] описали семью, состоящую из 3 мужчин у которых был диагностирован гипопитуитаризм, обусловленный мутацией в гене *SOX3* (дупликация Xq26-q27). Одному из этих мужчин проводилась терапия рГР с 5 лет и до достижения конечного роста, составившего 157 см. Второй пациент получает терапию рГР с 16 лет, его конечный достигнутый рост - 159 см. Третий член семьи имел пангипопитуитаризм, однако не получал терапию рГР. Его конечный достигнутый рост составил 134 см.

#### Ген *POU1F1*.

Белок POU1F1 является транскрипторным фактором, который регулирует развитие гипофиза у млекопитающих. Он содержит два белковых домена: POU-специфический домен и POU-гомеодомен, которые необходимы для высокоаффинного связывания ДНК с генами гормона роста и пролактина (Прл) [77]. При связывании с ДНК POU1F1 активирует экспрессию гена ГР и Прл через N-концевой домен трансаактивации, богатый гидроксिलированными аминокислотными остатками [78,79]. В период развития гипофиза экспрессия гена POU1F1 предшествует экспрессии гена СТГ и пролактина в соматотрофах и лактотрофах и является основным клеточно-специфическим активатором экспрессии гормонов из этих типов клеток [80,81,82]. POU1F1 также необходим для регуляции генов ТТГ (с помощью тиреоглобулина и цАМФ). Однако, в отличие от соматотрофов и лактотрофов, экспрессия ТТГ предшествует экспрессии POU1F1 в тиреотрофах [83]. Таким образом, POU1F1 не является клеточно-специфическим активатором экспрессии ТТГ.

Первое описание пациентов с мутациями в гене POU1F1 опубликовано в 1989 году Wit с коллегами [84]. Авторы описали две неродственные голландские

семьи, в которых 4 из 10 детей имели недостаточность гормона роста, пролактина и ТТГ. При проведении МРТ головного мозга размеры гипофиза были в норме. Пациенты продемонстрировали хороший ответ на терапию рГР.

К настоящему времени в мире описано 25 рецессивных и 6 доминантных мутаций гена *POU1F1*, из которых 19 являются миссенс-мутациями, 5 - нонсенс-мутациями, 5 мутаций приводящих к сдвигу рамки считывания, 10 крупных делеций гена и две мутации, которые приводят к ошибочной идентификации пре-мРНК [85, 86, 87, 88].

Пациенты с мутациями гена *POU1F1* демонстрируют «хороший» ответ на терапию рГР. В исследовании 2005 года James P. G. с коллегами [89] показано, что при регулярной терапии рГР SDS конечного достигнутого роста пациентов составил: -1,0;-0,2.

#### Ген *PROPI*.

В 1996 году Sornson M. W. с коллегами впервые опубликовал данные об обнаружении гена *PROPI* у карликовых мышей Ames [90]. Первая работа по идентификации мутаций в гене *PROPI* у человека была опубликована в 1998 году [91]. Данный ген картирован на длинном плече 5 хромосомы (5q35) и состоит из трех экзонов. Ген *PROPI* кодирует белок, состоящий из 226 аминокислот. Этот белок необходим для экспрессии гена *POU1F1* и дифференциации *POU1F1*-зависимых клеточных клонов (соматотрофов, лактотрофов и тиреотрофов, гонадотрофов) [92, 93].

Одним из первых сообщений о результатах конченого роста у пациентов с мутациями в гене *PROPI*, является работа Lee J. K. с коллегами [94], в которой описана семья, где у двух сестер и брата во взрослом возрасте был диагностирован СТГ-дефицит. В основе заболевания лежала гомозиготная мутации 301–302delAG в гене *PROPI* (см. таблицу 13).

**Таблица 13. Характеристика семьи с гомозиготной мутацией 301–302delAG в гене *PROPI* на момент диагностики СТГ-дефицита (по данным Lee J. К. с коллегами) [94].**

	Сестра 1	Сестра 2	Брат
Хронологический возраст (лет)	25,8	22,5	18,4
Костный возраст, (лет)	12,5	13	11,5
Рост (см)	128,7	137,5	127,5
SDS роста	-5,29	- 3,94	-6,38

В возрасте 25 лет и 8 мес, первой пациентке был назначен рГР, терапия проводилась в течение 4 лет и 3 месяцев. Доза рГР составляла 3,3 мг/3 раза в неделю в течение первых трех лет лечения и была увеличена до 4,0 мг/3 раза в неделю последующие 1 год 3 месяца, коррекция дозы была проведена из-за снижения скорости роста. Ауксологические характеристики пациентки на момент достижения конечного роста представлены в таблице 14.

При обследовании у пациентки был диагностирован вторичный гипогонадизм (стадия полового развития Таннер 1 (B1, P1), отсутствие менархе). До начала лечения рГР пациентка не получала терапию половыми гормонами. После назначения заместительной терапии препаратами эстрогенов и прогестерона отмечалась прогрессия полового развития (менархе в возрасте 30 лет, стадия полового развития Таннер 5).

Второй пациентке рГР был назначен в 22 года 5 месяцев, длительность лечения составила 5 лет 2 месяца. Доза рГР составляла 3,3 мг/3 раза в неделю в течение первого года, на втором году лечения доза была увеличена до 4,0 мг/3 раза в неделю, в последующие три года лечения - до 4,6 мг/3 раза в неделю.

Проводилась заместительная терапия вторичного гипогонадизма препаратами эстрогенов и прогестерона, однако, у второй пациентки не отмечалось столь явной прогрессии пубертата (менархе с 29 лет, Таннер 2-3).

Ауксологические характеристики пациентки на момент достижения конечного роста представлены в таблице 14.

Третьему пациенту рГР был назначен в 18 лет 4 месяцев, длительность лечения составила 4 года 7 месяцев. Доза рГР в течение четырех лет терапии соответствовала 3,3 мг/ 3 раза в неделю с последующим увеличением до 4,0 мг/ 3 раза в неделю, в последние 7 месяцев лечения доза составляла 4,6 мг/3 раза в неделю. Сразу после прекращения терапии рГР был назначен препарат тестостерона, на фоне которого отмечалось развитие вторичных половых признаков и прибавка в росте на 9,5 см. Конечный рост пациента составил 171,5 см (SDS-0,65), находился в пределах генетически прогнозируемого и на 17,5 см превышал конечный прогнозируемый рост без лечения рГР (154 см). Ауксологические характеристики пациента на момент достижения конечного роста представлены в таблице 14.

Обе сестры и брат закончили колледж и работают по специальности.

**Таблица 14. Характеристика семьи с гомозиготной мутацией 301–302delAG в гене *PROPI* на момент достижения конечного роста (по данным Lee J. К. с коллегами) [94].**

	Сестра 1	Сестра 2	Брат
Скорость роста в первый год терапии (см/год)	8,8	5.0	9.7
Скорость роста во второй год терапии (см/год)	4,3	5.6	9.7
Скорость роста в третий год терапии (см/год)	6,7	7.9	6.1
Скорость роста в четвертый год терапии (см/год)	2,5	2.5	6.0
Скорость роста в пятый год терапии (см/год)		1.0	3.0
Конечный рост (см)	151,0	159,5	175,5
SDS конечного роста	-1.87	-0,56	-1,94
Генетически прогнозируемый рост (см)	157± 6	157 ± 6	170 ± 7,5
Суммарная прибавка в росте	22,3	22,0	34,5

Исследование Lebl с коллегами [95] является крупнейшим анализом показателей конечного достигнутого роста среди пациентов с мутациями в гене *PROPI*. Было обследовано 18 детей (10 мальчиков, 55%) с МДГА вызванном мутациями в данном гене. Информация о конечном достигнутом росте была

доступна у 17 пациентов. Сообщалось, что все пациенты с мутациями в гене *PROPI* достигли генетически прогнозируемого конечного роста.

В настоящее время влияние генетических маркеров на рост недостаточно изучено. Именно поэтому их прогностическая ценность мала. Опубликованы только несколько исследований, в которых генетические маркеры используются как предикторы успешности терапии рГР. Вместе с тем, использование их как предикторов конечного роста пациента вероятно способно потенциально улучшить и расширить возможности моделей прогнозирования.

\*\*\*

Благодаря достигнутым успехам в лечении гипофизарной карликовости и доступности рГР для пациентов Российской Федерации важным направлением становится индивидуальное прогнозирование эффективности ростостимулирующей терапии и оптимизация эффекта лечения путем применения персонифицированного подхода. Анализ данных литературы показал, что эффективность лечения зависит от индивидуальных аутоэндокринологических и клинических характеристик, таких как форма гипопитуитаризма, генетически прогнозируемый рост пациента, возраст на момент диагностики СТГ-дефицита и степень отставания в росте, скорость роста в первый год терапии рГР, степени СТГ-дефицита; от длительности и регулярности лечения. Важным аспектом является оценка эффекта терапии от генетической формы гипопитуитаризма. В настоящее время данная область является недостаточно изученной и требует прицельной оценки.

Анализ отдаленных результатов лечения гипофизарной карликовости путем оценки конечного достигнутого роста целого поколения детей, регулярно и длительно получавших терапию рГР, позволит улучшить эффективность терапии, снизить потенциальные риски и экономические затраты лечения.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Клиническая характеристика группы

При подготовке к исследованию были изучены архивные данные 382 пациентов с врожденной соматотропной недостаточностью, наблюдавшихся в институте детской эндокринологии (директор – академик РАН В.А. Петеркова) ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (директор – академик РАН, профессор И.И. Дедов) с 1978 по 2016 год.

В исследование было включено 203 пациента (132 мужчины, 65%). Период наблюдения составил от 5 до 38 лет. Информация о 62 пациентах собрана ретроспективно, о 142 - проспективно (период проспективного наблюдения от 5 до 17 лет). Медиана возраста на момент включения в исследование составляла 24,16 года (19,32; 28,28). На момент проведения исследования все пациенты достигли конечного роста. При анализе архивной медицинской документации и проспективном наблюдении показатель конечного достигнутого роста был установлен у 141 пациента (90 мужчин, 64%). Показатель роста, достигнутого на момент окончания терапии рГР, у 62 человек (42 мужчины, 68%) не был доступен. После диагностики СТГ-дефицита в ФГБУ ЭНЦ, динамическое наблюдение данных пациентов и коррекция проводимой им терапии проводилась в ЛПУ по месту жительства.

Критерии включения в исследуемую группу:

- диагноз СТГ-дефицит, подтвержденный при проведении СТГ-стимуляционных проб с клофелином и/или инсулином (уровень максимального стимулированного СТГ менее 10 нг/мл);
- форма заболевания – множественный дефицит гормонов аденогипофиза или изолированный дефицит гормона роста;
- хронологический возраст старше 16 лет и/или «костный возраст» старше 16 лет у мальчиков и старше 14 лет у девочек;
- скорость роста менее 2 см в год на фоне терапии рГР, что свидетельствовало о достижении конечного роста.

Критерии исключения:

- хронологический возраст младше 16 лет и/или «костный возраст» младше 16 лет у мальчиков и 14 лет у девочек;
- наличие объемных образований гипофиза;
- маленький рост и вес при рождении для гестационного возраста (менее  $-2$  SD соответственно сроку гестации);
- синдромальная задержка роста;
- наличие тяжелых сопутствующих заболеваний и пороков развития;
- наличие костно-хрящевой патологии.

Одним из критериев исключения из исследования было наличие тяжелой сопутствующей патологии. Среди пациентов, включенных в исследование, у одного мальчика с МДГА до установки СТГ-дефицита (в возрасте 6,5 лет) была диагностирована болезнь Пертеса. В последствии на фоне терапии рГР патологических изменений со стороны суставов не отмечалось. У одного ребенка с ИДГР в раннем неонатальном периоде была выявлена синдактилия 4 и 5 пальцев левой руки. Пациент был прооперирован в раннем детском возрасте. В дальнейшем осложнений проведенного лечения не выявлено, динамического наблюдения данное состояние не требовало.

Миопия слабой степени выявлена у 7 пациентов с МДГА и у 4 человек с ИДГР, миопия средней степени - у 5 и 3 человек соответственно. Все пациенты регулярно наблюдались офтальмологом. На фоне лечения рГР снижения остроты зрения у пациентов с миопией не наблюдалось.

У одного ребенка с МДГА и у двух пациентов с ИДГР была диагностирована железодефицитная анемия 1 степени (уровень гемоглобина 108, 106, 98 г/л (норма более 110 г/мл [101])). Была назначена терапия препаратами железа. В течение всего периода наблюдения уровень гемоглобина не снижался.

Данные состояния не были расценены как тяжелая сопутствующая патология и пациенты включены в исследование. В течение всего периода наблюдения проводился регулярный контроль этих заболеваний.

Множественный дефицит гормонов аденогипофиза (МДГА) был выявлен у 126 пациентов (62%, 77 мужчины, 61%). 77 пациентам (38%, 55 мужчины, 71%) диагностирован изолированный СТГ-дефицит.

Молекулярно-генетическое исследование было проведено 61 пациенту (30%, 41 мужчины, 67%). Из них 55 пациентов (90%, 39 мужчин, 71%) имели МДГА и 6 человек (10%, 3 мужчин, 50%) – ИДГР.

Все пациенты были рождены от неблизкородственных здоровых родителей. У шестерых пациентов гипопитуитаризм имел семейный характер: две пациентки с МДГА были однояйцевыми сестрами-близнецами, двое пациентов с МДГА – родными братом и сестрой и две пациентки с ИДГР – родными сестрами.

У включенных в исследование пациентов оценивались следующие ауксологические показатели:

- рост и SDS роста при рождении;
- рост и SDS роста в первый год жизни;
- рост и SDS роста на момент диагностики СТГ-дефицита;
- скорость роста и SDS в первый год терапии рГР;
- генетически прогнозируемый рост и его SDS;
- конечный достигнутый рост и его SDS;

Критериями эффективности терапии рГР были:

- достижение пациентом социально приемлемого для российской популяции роста [96];
- зафиксированная разность между конечным достигнутым ростом пациента и генетически прогнозируемым не более 7 см;
- отсутствие достоверных различий между показателем конечного и генетически прогнозируемого роста.

Для анализа предикторов эффекта терапии рГР были использованы разные выборки. При оценке одномерных статистических связей предикторов с моделируемыми откликами были использованы результаты ауксологического,

гормонального и генетического обследования 141 пациента (90 мужчины, 64%) с доступным достоверным показателем конечного достигнутого роста.

Дополнительно были использованы модели множественной линейной регрессии (МРЛ) и искусственные нейронные сети (ИНС). Данные модели строились на основании 122 наблюдений (78 мужчины, 64%) с отсутствием пропусков данных во всех выбранных для оценки предикторах (пол, хронологический возраст на момент диагностики СТГ-дефицита, пубертатный статус, форма заболевания, регулярность терапии рГР, SDS роста при рождении, SDS роста на момент диагностики СТГ-дефицита, костный возраст на момент диагностики СТГ-дефицита, коэффициент костный возраст/хронологический, SDS генетически прогнозируемого роста, максимальный стимулированный уровень СТГ).

Ауксологические и клинико-лабораторные данные 62 пациентов, показатель конечного роста на момент окончания терапии рГР которых не был доступен, использовались для описания характеристик группы на момент диагностики СТГ-дефицита.



## 2.2 Методы исследования

### *Клиническое обследование*

При работе с архивными данными медицинской документации пациентов (N=203), был проанализирован анамнез жизни, анамнез заболевания, изучена наследственность, построено генеалогическое дерево. Оценка физического развития осуществлялась на основании анализа показателей антропометрических данных пациента – роста и массы тела. Рост измерялся при помощи механического ростомера Харпентера (Harpenter stadiometer, Holtain Ltd, Crymch, Dyfed, UK) с точностью до 0,1 см. Для оценки степени отклонения роста пациента от среднего в российской популяции использовался коэффициент стандартного отклонения (Standard Deviation Score, SDS) (норма  $\pm 2SD$  [96]), рассчитанный с помощью приложения Auxology (Munich Auxology Project, Kromeyer-Hauschild et al., 2001). Параметры физического развития (рост, скорость роста), выраженные в SDS, оценивались по британским стандартам (Tanner, 1966) [102]. Масса тела измерялась на электронных напольных весах, показатели представлены в килограммах с точностью до 0,1 кг. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле:  $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$ . Стадия полового развития определялась согласно классификации Таннер (1968 год). Объем тестикул при осмотре мальчиков исследовался с помощью орхидометра Прадера.

### *Методы исследования гормональных показателей*

Лабораторное обследование проводилось на базе лаборатории биохимического анализа ФГБУ ЭНЦ (заведующий – Ильин А.В.).

Для оценки соматотропной функции гипофиза применялись стандартные провокационные тесты с клонидином и/или инсулином. Исследование крови проводилось в утренние часы натощак, используя Клофелин (клонидин) вводился однократно per os в дозе 0,15 мкг/м<sup>2</sup> поверхности тела. Уровень СТГ исследовался до введения препарата, а также через 30, 60, 90, 120 минут после введения препарата. Инсулин короткого действия (в ходе теста использовался Actrapid НМ, Novo Nordisk, Дания) вводился в/в в дозе 0,1 Ед/кг массы тела.

Оценка уровня СТГ проводилась до введения инсулина, через 15, 30, 45, 60 и 90 минут после введения.

Определение уровня инсулиноподобного фактора роста - 1 (ИФР-1) проводилось в утренние часы натощак. Расчета коэффициента стандартного отклонения (SDS) уровня ИФР-1 проводился по формуле  $X - X'/SD$ , где  $X$  — lg значений ИФР-1 пациента,  $X'$  - lg средних значений ИФР-1 для данного хронологического возраста и пола,  $SD$  — lg стандартного отклонения ИФР-1 для данного хронологического возраста и пола по референсным данным Lofqvist C, 2001 [103].

Определение уровня СТГ и ИФР-1 проводилось методом прямой хемилюминисценции на анализаторе LIASON (DiaSorin).

Для диагностики вторичного гипотиреоза проводилось исследование уровня свободного Т4 и ТТГ. Определение св. Т4 и ТТГ проводилось на автоматическом иммунохемилюминисцентном анализаторе ARCHITECT i2000sr (ABBOTT). Критерием диагностики центрального гипотиреоза являлся сниженный уровень св. Т4, при нормальном или умеренно повышенном уровне базального ТТГ.

Пациентам, достигшим на момент диагностики вторичного гипогонадизма (ВГГ) хронологического возраста старше 14 лет и «костного возраста», характерного для начала пубертата (13 лет у мальчиков и 12 лет у девочек) (N=43), диагноз был установлен на основании крайне низких базальных показателей ЛГ, ФСГ, эстрадиола у девочек и тестостерона у мальчиков, а также отсутствия признаков полового развития (Таннер 1). Медиана и квартили хронологического возраста составляли 17,04 года (15,32; 19,16), «костного возраста»- 13,0 лет (12,0; 14,0).

Определение половых стероидов проведено на автоматическом иммунохимическом анализаторе Vitros 3600 (Ortho-Clinical Diagnostics (Johnson & Johnson company), методом усиленной электрохемилюминисценции.

Стимуляционная проба с гонадолиберин (ЛГ-РГ) была проведена 11 пациентам. Гонадолиберин (Диферелин, Diphereline, Ipsen, Франция) вводился однократно п/к в дозе 0,1 мг. Исследование крови для определения уровня ЛГ и

ФСГ проводились до введения препарата, через 1 час и 4 часа после введения препарата. Медиана хронологического возраста на момент диагностики вторичного гипогонадизма составляла 14,32 года (13,36; 15,28). Медиана «костного возраста» на момент проведения пробы – 11,2 года (11,0;12,0). Подъем уровня ЛГ ниже 10 Ед/л оценивался как ВГГ.

Диагностическим критерием вторичного гипокортицизма являлся низкий базальный уровень кортизола (уровень утреннего кортизола ниже 175 нмоль/л) и низкий стимулированный уровень кортизола при проведении теста с инсулиновой гипогликемией (ниже 540 нмоль/л). Кортизол определялся на автоматическом иммунохимическом анализаторе Vitros 3600 (Ortho-Clinical Diagnostics, Johnson & Johnson company) методом усиленной электрохемилюминисценции.

Базальный уровень кортизола был исследован у 46 пациентов. Низкий стимулированный уровень кортизола зафиксирован у 8 пациентов. Тест с синтетическим АКТГ не проводился в связи с тем, что данный препарат не зарегистрирован на территории РФ.

Базальный уровень пролактина исследовался в утренние часы натощак при помощи автоматического иммунохимического анализатора Vitros 3600 (Ortho-Clinical Diagnostics, Johnson & Johnson company) методом усиленной электрохемилюминисценции. Гипопрولاктинемия диагностировалась при уровне пролактина менее 90 мЕд/л.

Для всех вышеуказанных показателей использовались референсные значения, принятые в лаборатории ФГБУ ЭНЦ.

Молекулярно-генетическое исследование проводилось в отделении наследственных эндокринопатий ФГБУ ЭНЦ (зав. отделением проф. Тюльпаков А.Н.) методом высокопроизводительного параллельного секвенирования. Использовалась разработанная в отделении наследственных эндокринопатий ФГБУ ЭНЦ панель праймеров Custom Ampliseq – HP (гипопитуитаризм), охватывающая кодирующие области следующих генов: *ARNT2*, *GHI*, *GHRH*, *GHRHR*, *GHSR*, *GLI2*, *HESX1*, *LHX3*, *LHX4*, *OTX2*, *PAX6*, *POU1F1*, *PROPI*, *SHH*, *SOX2*, *SOX3*.

Секвенирование осуществлялось на полупроводниковом секвенаторе PGM (Ion Torrent, «Life Technologies», США). Биоинформатическая обработка результатов секвенирования была проведена с помощью программного модуля Torrent Suite 4.2.1 (Ion Torrent, «Life Technologies», США) и пакета программы Annovar (версия 2014 Nov 12).

Дополнительно использовались архивные данные 10 пациентов, которым генетическое исследование было выполнено в лаборатории ДНК-анализа GeNeSIS (г. Лейпциг, Германия, руководитель лаборатории профессор R. Pfaffle) в рамках международного многоцентрового постмаркетингового исследования GeNeSIS.

#### ***Инструментальные методы обследования.***

Рентгенография кистей рук с лучезапястными суставами проводилась на базе отделения лучевой диагностики ФГБУ ЭНЦ (заведующий – д.м.н. А.В. Воронцов). Оценка степени дифференцировки скелета («костного возраста») проводилась по методу Greulich & Pyle [104].

Магнитно-резонансная томография головного мозга проводилась на базе отделения лучевой диагностики ФГБУ ЭНЦ на аппарате «Magnetom Harmony» (Siemens, Германия) с напряженностью магнитного поля 1,0 Тесла. Исследование проводилось в T1 и T2 взвешенных режимах по стандартной методике. Толщина среза составляла 3 мм для сагиттальных и фронтальных изображений и 4 мм для аксиальных изображений. Исследование проводилось в положении лежа на спине.

#### ***Терапия рекомбинантным гормоном роста.***

Все пациенты получали заместительную терапию рекомбинантным гормоном роста в расчетной дозе 0,033 мг/кг в виде ежедневных подкожных инъекций в вечернее время. Регулярность терапии рГР оценивалась путем опроса пациентов. Перерыв в лечении препаратами рГР суммарно не более 1 месяца в год оценивался как регулярная терапия, суммарно более 1 месяца – как нерегулярная.

### **2.3 Статистический анализ**

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica v.13.0 (StatSoftINC., США). В качестве параметров распределений количественных данных использованы медиана, 1-й и 3-й

квартили, в случае их нормальных распределений – средние и среднеквадратические отклонения, для бинарных признаков – абсолютные и относительные частоты. Оценка соответствия распределения нормальному закону осуществлялась с применением критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения независимых групп по количественному признаку использовался метод Манна-Уитни. Для анализа связи количественных признаков применялся непараметрический корреляционный анализ по Спирмену. Для нивелирования проблемы множественных сравнений применялась поправка Бонферрони. Были рассчитаны 95%-е доверительные интервалы (ДИ) для относительных частот.

### **Математическое моделирование.**

Применялись 2 класса методов математического моделирования – пошаговая множественная линейная регрессия (МЛР) и искусственные нейронные сети (ИНС). В обоих случаях откликом служили непрерывные признаки - КДР и SDS КДР. В качестве топологий ИНС тестировались многослойные (3- и 4-слойные) персептроны (МСП), радиальные базисные функции, байесовские и линейные нейронные сети. Для оценки качества модели использовались среднеквадратическая ошибка модели (root mean square error, RMSE), коэффициент детерминации ( $R^2$ ), коэффициенты корреляции наблюдаемых и прогнозируемых величин.

## **ГЛАВА 3. АУКСОЛОГИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ГИПОПИТУИТАРИЗМА**

### **3.1 Характеристика пациентов с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза**

Множественный дефицит гормонов аденогипофиза (МДГА) - это состояние, при котором имеет место снижение секреции соматотропного гормона (СТГ), а также других тропных гормонов. В структуре СТГ-дефицита, вызванного гипопитуитаризмом, на долю МДГА приходится от 63 до 75 % [8, 11].

Отбор пациентов проводился при анализе архивных данных института детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ с использованием заранее разработанных критериев включения и исключения.

Из 203 пациентов МДГА диагностирован у 126 человек (61% мужчины, N =77). Период наблюдения составил от 5 до 38 лет. Информация о 20 пациентах собрана ретроспективно, о 106 - проспективно (период проспективного наблюдения от 5 до 17 лет). Антропометрические показатели на момент диагностики СТГ дефицита известны у 126 пациентов. Показатели конечного достигнутого роста проанализированы у 106 человек (84%; 62 мужчины, 59 %). После диагностики заболевания дальнейшее динамическое наблюдение 20 детей (16%) проводилось по месту жительства. Из-за недоступности показателя конечного достигнутого роста, данные пациенты из анализа эффективности терапии рГР были исключены.

Были проанализированы ауксологические данные пациентов при рождении, к первому году жизни, на момент диагностики СТГ-дефицита, через год после назначения рГР и после достижения конечного роста.

В исследование включены 2 семейных случая: две пациентки были однояйцевыми сестрами-близнецами, двое других – родными братом и сестрой. Двое пациентов были рождены от одной многоплодной беременности, остальные – от беременности одним плодом.

Ауксологическая характеристика группы представлена в таблице 15.

**Таблица 15. Ауксологическая характеристика пациентов с МДГА на момент диагностики СТГ-дефицита (N=126).**

Характеристика	Все пациенты	Мальчики	Девочки	P мал-дев, тест Манна-Уитни
Рост при рождении, см	51,0 (50,0; 52,0) (N=119)	51,0 (50,0; 54,0) (N=74)	50,0 (50,0; 52,0) (N=45)	0,007
SDS роста при рождении	0,47 (-0,38; 1,18) (N=119)	0,7 (-0,38; 1,63) (N=74)	0,46 (0,06; 1,18) (N=45)	0,119
Рост в 1 год жизни, см	70,0 (67,5; 74,0) (N=28)	71,0 (69,0; 75,0) (N=15)	69,0 (66,5; 70,0) (N=13)	0,183
SDS роста в 1 год жизни	-2,12 (-2,79; -0,67) (N=28)	-2,35 (-2,75; -0,49) (N=15)	-1,94 (-2,87; -1,57) (N=13)	0,902
Возраст, когда обратили внимание на отставание в росте, лет	3,0 (1,8; 6,0) (N=122)	3,0 (2,0; 6,0) (N=75)	3,0 (1,4; 5,4) (N=47)	0,491
Возраст на момент диагностики СТГ, лет	9,64 (6,81; 12,88) (N=124)	9,42 (7,31; 12,57) (N=76)	9,88 (6,55; 12,96) (N=48)	0,775
Возраст начала терапии рГР, лет	10,64 (7,40; 13,40) (N=118)	10,24 (7,72; 13,48) (N=70)	10,64 (7,08; 13,48) (N=48)	0,561
Рост на момент диагностики СТГ-дефицита, см	112,50 (100,00; 125,60) (N=122)	112,75 (103,60; 125,30) (N=74)	112,00 (95,00; 125,60) (N=48)	0,531
SDS роста на момент диагностики СТГ-дефицита	-3,55 (-4,23; -3,00) (N=122)	-3,28 (-3,80; -2,78) (N=74)	-3,90 (-4,50; -3,45) (N=48)	<b>&lt;0,001</b>
«Костный возраст» на момент диагностики СТГ-	6,00 (3,00; 8,00) (N=114)	5,75 (3,00; 7,00) (N=72)	6,00 (3,00; 8,50) (N=42)	0,601

дефицита, лет				
КВ/ХВ	0,54 (0,42; 0,66) (N=114)	0,53 (0,41; 0,66) (N=72)	0,55 (0,48; 0,66) (N=42)	0,547
ΔХВ/КВ, лет	4,40 (3,08; 5,40) (N=114)	4,48 (3,24; 5,64) (N=72)	4,40 (2,64; 5,24) (N=42)	0,621
Максимальный уровень СТГ на пробе с клофелином, нг/мл	0,61 (0,20; 1,62) (N=108)	0,63 (0,30; 1,90) (N=66)	0,32 (0,10; 1,30) (N=42)	0,057
Максимальный уровень СТГ на пробе с инсулином, нг/мл	0,74 (0,20; 1,96) (N=34)	0,79 (0,30; 4,10) (N=21)	0,25 (0,19; 1,10) (N=13)	0,148
Уровень ИФР-1, нг/мл	43,1 (25,0; 75,0) (N=30)	50,7 (22,1; 97,2) (N=21)	40,0 (30,5; 46,2) (N=9)	0,593
SDS уровня ИФР-1	-4,41 (-5,47; - 2,62) (N=30)	-3,95 (-5,47; - 2,62) (N=21)	-5,06 (-5,36; - 2,77) (N=9)	0,689
Скорость роста в первый год терапии, см	12,37 (10,01; 14,14) (N=81)	12,72 (10,01; 14,14) (N=55)	12,16 (9,61; 14,45) (N=26)	0,563
SDS скорости роста в первый год терапии	8,23 (5,27; 11,49) (N=81)	8,01 (5,27; 11,49) (N=55)	8,26 (4,71; 12,75) (N=26)	0,523
Δ SDS роста через год после терапии рГР	1,39 (0,92; 1,86) (N=81)	1,45 (0,97; 1,88) (N=55)	1,26 (0,69; 1,69) (N=26)	0,183

Жирным шрифтом выделены результаты, которые являются статистически значимыми после применения поправки Бонферрони ( $p=0,002$ ).

При анализе архивных данных пациентов с МДГА было выяснено, что большинство детей рождены доношенными: на 38 - 42 неделе гестации были рождены 109 человек (88,8%), 18 (14,2%) – на сроке гестации 34-37 недель. Рост на момент рождения у всех пациентов, в том числе и рожденных на 34-37 неделе

гестации, соответствовал нормальным показателям [105]: 51,0 см (50,0; 52,0), SDS роста при рождении: 0,47 (-0,38; 1,18). При сравнении SDS роста при рождении мальчиков и девочек не получено статистически достоверных различий ( $p=0,119$ ; тест Манна-Уитни).

Несмотря на нормальные показатели роста при рождении, уже в первый год жизни отмечалось замедление темпов роста и при оценке роста в год жизни выявлялось значительное отставание. Анализ архивных данных выявил, что не у всех пациентов доступны показатели роста к первому году жизни: он известен лишь у 15 мальчиков (19,5%) и 13 девочек (26%). Медиана роста составила 70,0 см (67,5; 74,0), а медиана SDS роста -2,12 (-2,79; -0,67).

Данные о хронологическом возрасте на момент начала отставания в росте собраны по анамнестическим данным со слов родителей (см. Таблица 15).

Интересным фактом является то, что выявлена значительная разница между возрастом, когда родители ребенка впервые обратили внимание на отставание в росте - 3,00 года (2,00; 6,00) и возрастом диагностики СТГ-дефицита - 9,40 года (6,24; 12,64) ( $p<0,001$ ; тест Вилкоксона).

Хронологический возраст диагностики СТГ-дефицита и возраст на момент начала терапии рГР (Таблица 15) также был разным: в среднем, ожидание пациентами начала терапии рГР занимало 6 месяцев (от 1 мес до 3 лет 8 мес). Данный факт, вероятнее всего, связан с необходимостью поставки препарата для конкретного пациента в ЛПУ по месту жительства. Известно, что более раннее начало и регулярность терапии рГР приводит к лучшим показателям конечного роста, достигнутым пациентами с СТГ-дефицитом. Обеспечение препаратами рГР в максимально короткие сроки должно способствовать увеличению срока лечения и улучшать ростовой прогноз пациентов.

На момент диагностики СТГ-дефицита у всех пациентов с МДГА отмечалось выраженное отставание в росте (см. Таблица 15). При сравнении SDS роста на момент диагностики СТГ-дефицита девочек и мальчиков, было выявлено статистически значимо более выраженное отставание у девочек ( $p<0,001$ ; тест Манна-Уитни).

Обязательной является оценка степени дифференцировки скелета с целью уточнения «костного возраста» («КВ»). У пациентов с МДГА на момент диагностики СТГ-дефицита медиана «КВ» составила 6,00 лет (3,00; 8,00). Одним из важных показателей биологической зрелости ребёнка является коэффициент КВ/ХВ, который у здоровых детей составляет не менее 0,95 [106]. В нашем исследовании данный коэффициент был крайне низким и составил 0,54 (0,42; 0,66). Медиана  $\Delta$ ХВ/КВ составила 4,40 года (3,08; 5,40). Статистически значимых различий между мальчиками и девочками не получено ( $p=0,621$ ; тест Манна-Уитни).

Важным параметром, отражающим ответ на терапию, является скорость роста в первый год лечения. У пациентов с МДГА скорость роста в первый год лечения составила 12,37 см/год (10,01; 14,14), а SDS скорости роста – +8,23 (5,27; 11,49). Все пациенты продемонстрировали «хороший» ответ на назначенную терапию. Не было статистически значимых гендерных различий: SDS скорости роста в первый год терапии у мальчиков - +8,01 (5,27; 11,49), а у девочек - +8,26 (4,71; 12,75) ( $p=0,160$ ; тест Манна-Уитни).

Медиана максимального уровня СТГ при проведении теста с клофелином у пациентов с МДГА составила 0,61 нг/мл (0,2; 1,62), что говорит о преобладании тотальных форм СТГ-дефицита у пациентов с МДГА данной выборки. 33 пациентам (26%), которым на момент диагностики СТГ-дефицита не было возможности провести МРТ головного мозга, дополнительно был проведен тест с инсулиновой гипогликемией: максимальный уровень СТГ составил 0,65 нг/мл (0,2; 1,68). У 125 пациентов (98,5 %) был выявлен тотальный СТГ-дефицит. Парциальный СТГ-дефицит был диагностирован лишь у двух пациентов (уровень максимального стимулированного СТГ составил 7,32 и 7,84 на пробе с клофелином, и 6,24 и 5,2 на пробе с инсулином соответственно). Не было выявлено статистически значимых различий между максимально стимулированным уровнем СТГ у мальчиков и девочек ( $p=0,057$ ; тест Манна-Уитни).

Известно, что для пациентов с МДГА характерна клиническая гетерогенность. Всем пациентам проведено обследование с целью выявления нарушений секреции гормонов аденогипофиза, включающее в себя оценку наличия или отсутствия следующих компонентов гипопитуитаризма:

- вторичного гипотиреоза (ВГТ),
- вторичного гипогонадизма (ВГГ),
- вторичного гипокортицизма (ВГК),
- гипопролактинемии (ГП),
- несахарного диабета (НД).

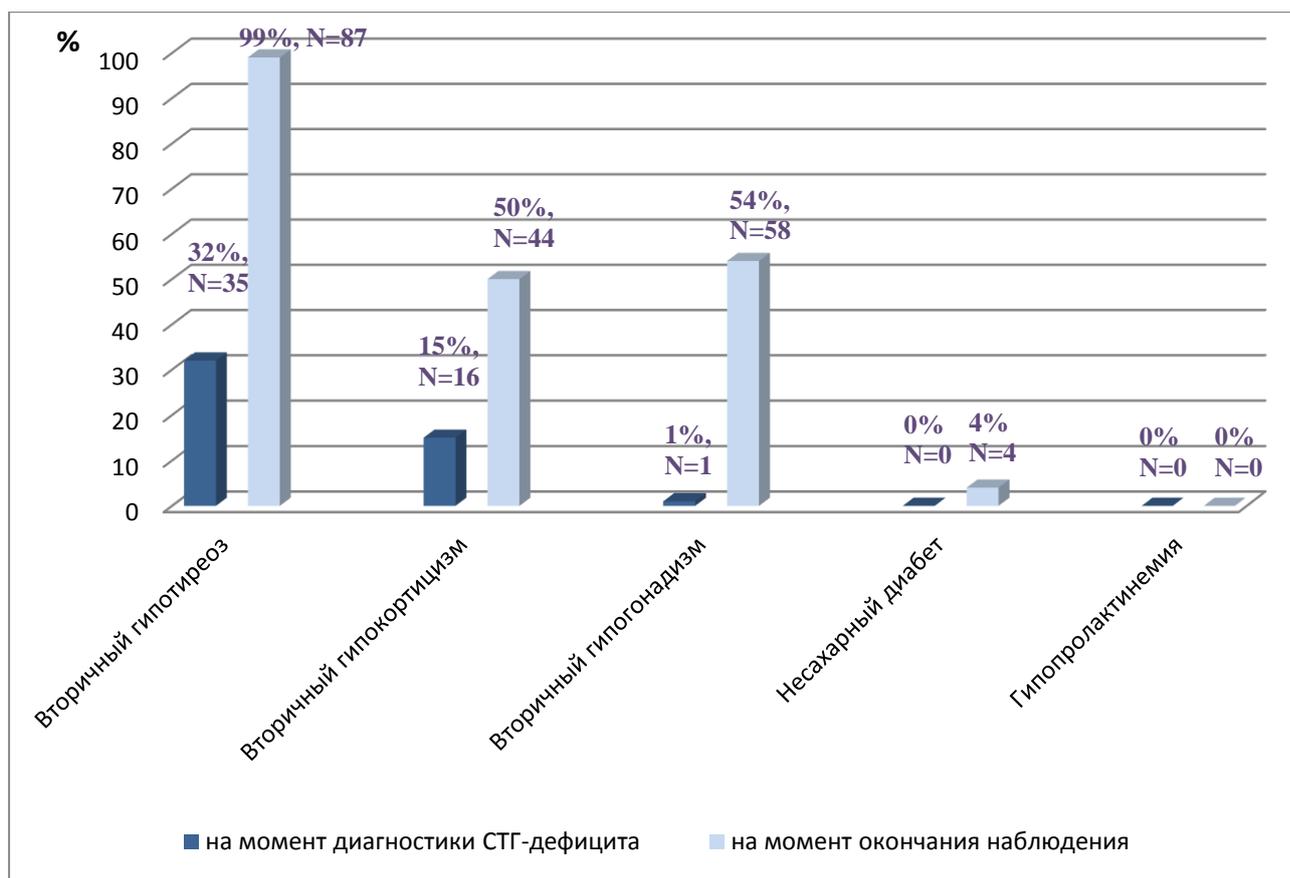
Клинико-лабораторная характеристика пациентов с МДГА представлена в таблице 16.

**Таблица 16. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с идиопатическим МДГА (N=108).**

Характеристика	Всего	Мальчики	Девочки	P мал-дев, тест Манна- Уитни
Возраст на момент диагностики гипотиреоза, годы	10,64 (7,48; 13,64) (N=87)	10,64 (7,24; 13,56) (N=58)	10,72 (7,57; 14,48) (N=29)	0,692
Уровень св. Т4 на момент диагностики вторичного гипотиреоза, пмоль/л	6,40 (5,43; 8,05) (N=87)	6,40 (5,47; 8,10) (N=58)	6,50 (4,80; 7,50) (N=29)	0,991
Уровень ТТГ на момент диагностики вторичного гипотиреоза, мЕд/л	2,10 (1,06; 4,20) (N=87)	2,01 (1,00; 3,10) (N=58)	2,35 (1,23; 4,68) (N=29)	0,419
Возраст на момент диагностики вторичного гипокортицизма, годы	13,48 (11,08; 16,16) (N=44)	14,24 (11,72; 17,08) (N=25)	13,08 (9,72; 14,48) (N=19)	0,206
Базальный уровень кортизола на момент диагностики вторичного гипокортицизма,	86,0 (54,0; 102,0) (N=42)	81,3 (55,4; 96,5) (N=25)	98,0 (50,0; 109,0) (N=17)	0,267

нмоль/л				
Возраст на момент диагностики гипогонадизма, годы	16,72 (15,32; 19,24) (N=58)	16,72 (15,56; 19,40) (N=36)	16,40 (14,72; 18,08) (N=22)	0,225
Костный возраст на момент установки ВГГ, годы	13,0 (12,0; 14,0) (N=58)	13,0 (12,0; 15,0) (N=36)	12,5 (12,0; 13,5) (N=22)	0,382
Базальный уровень ЛГ, Ед/л	0,6 (0,2; 1,2) (N=53)	0,5 (0,2; 1,1) (N=32)	0,7 (0,1; 1,5) (N=21)	0,746
Базальный уровень ФСГ, Ед/л	1,2 (0,6; 1,5) (N=53)	1,2 (0,7; 1,7) (N=32)	1,2 (0,4; 1,4) (N=21)	0,812
Базальный уровень эстрадиола, нмоль/л	-	-	37,5 (13,0; 43,0) (N=17)	-
Базальный уровень тестостерона, нмоль/л	-	0,18 (0,10; 0,61) (N=33)	-	-

Оценка статистической значимости проводилась после применения поправки Бонферрони ( $p=0,004$ ).



**Рисунок 1. Частота встречаемости (%) компонентов гипопитуитаризма у пациентов с МДГА на момент диагностики СТГ-дефицита (N=108, медиана возраста 9,40 года (6,24; 12,64)) и на момент окончания наблюдения (N=88, медиана возраста 26,08 лет (21,40; 29,72)).**

На момент диагностики гипопитуитаризма наиболее часто встречалось сочетание СТГ-дефицита с вторичным гипотиреозом (Таблица 17). У 7,4% пациентов (N=8) он был первым проявлением МДГА, а у 25 % детей (N=27) был установлен одновременно с диагнозом СТГ-дефицит. Возраст диагностики ВГТ составил 10,64 года (7,48; 13,64). На момент диагностики медиана св. Т4 составила 6,40 пмоль/л (5,43; 8,05), базального ТТГ 2,10 мЕд/л (1,06; 4,20). Все пациенты получали терапию левотироксином с регулярной коррекцией дозы. На момент окончания наблюдения ВГТ был выявлен у 99% пациентов (N=87).

ВГК, как первое проявление гипопитуитаризма, был выявлен только у одного ребенка (1%), одновременно с СТГ-дефицитом ВГК был установлен 15 пациентам (14%), на момент окончания наблюдения диагностирован у 44 человек (50%). Медиана возраста диагностики составила 13,48 года (11,08; 16,16), медиана

базального уровня кортизола - 86,00 нмоль/л (54,0; 102,0). Практически всем пациентам с МДГА ВГК был установлен на основании низкого показателя базального уровня кортизола (95,4%, N=42). Лишь 2 пациентам (4,6%) с пограничными показателями базального кортизола (102 нмоль/л, 108 нмоль/л) был оценен максимальный стимулированный уровень кортизола при проведении теста с инсулиновой гипогликемией (максимальный стимулированный уровень кортизола составлял 170 и 240 нмоль/л). Тест с синтетическим АКТГ не проводился в связи с тем, что данный препарат не зарегистрирован на территории РФ. Доля ВГК в группе МДГА, возможно, была бы выше при оценке максимального стимулированного уровня кортизола всем пациентам. Это позволило бы выявлять парциальные формы ВГК.

Только одному пациенту с МДГА на момент диагностики СТГ-дефицита был установлен ВГГ (1%). Хронологически возраст этого мужчины составил 17 лет 3 месяца, «костный возраст» 13,5 лет. Все остальные пациенты группы на момент диагностики СТГ-дефицита были допубертатного возраста.

На момент окончания наблюдения ВГГ диагностирован у 54% пациентов (N=58, 36 мужчин, 62%), медиана хронологического возраста на момент диагностики составила 16,72 года (15,32; 19,24), медиана «костного возраста» - 13,0 лет (12,0; 14,0).

Ввиду большого хронологического возраста на момент диагностики ВГГ, отсутствия признаков полового созревания при достижении «костного возраста», характерного для начала пубертата (13,5 лет у мальчиков и 12,5 лет у девочек), диагноз ВГГ 79 пациентам был установлен на основании крайне низких, препубертатных базальных показателей ЛГ (0,6 Ед/л (0,2; 1,2)), ФСГ (1,2 Ед/л (0,6; 1,5)), эстрадиола у женщин (37,5 нмоль/л (13,0; 43,0)) и тестостерона у мужчин (0,18 нмоль/л (0,10; 0,61)). Лишь 9 пациентам была проведена стимуляционная проба с гонадолиберином (ЛГ-РГ, бусерелин). На момент проведения пробы с ЛГ-РГ медиана хронологического возраста данных пациентов составляла 16,08 года (14,08; 18,24), однако «костный возраст» был

допубертатным – 11,0 лет (10,0; 12,0). Медиана максимального стимулированного уровня ЛГ составила 0,7 Ед/л (0,7; 1,2), ФСГ -1,2 Ед/л (0,9; 1,2).

Самыми редкими компонентами гипопитуитаризма среди пациентов с врожденным МДГА оказались гипопролактинемия и несахарный диабет.

ГП выявлена у 4 человек (50% мужчины, N=2). Базальный уровень пролактина у данных пациентов составил 30,8; 36,8; 56,1; 87,3 мЕд/мл. При проведении молекулярно-генетического анализа диагностированы мутации в гене *PROPI*.

НД встретился у 4 пациентов группы с идиопатическим МДГА (4%; 50% мужчины, N=2). Анализ показателей пробы по Зимницкому у данных пациентов выявил, что объем суточного диуреза составлял от 3100 до 6000 мл, а колебания удельной плотности мочи от 1000 до 1005 г/л. Все пациенты с НД получали терапию десмопрессином и были компенсированы в течение всего периода наблюдения.

В группе МДГА пангипопитуитаризм не был выявлен ни у одного пациента.

Варианты сочетаний компонентов гипопитуитаризма среди пациентов с идиопатическим МДГА на момент достижения конечного роста представлены в таблице 17.

**Таблица 17. Варианты сочетаний компонентов гипопитуитаризма среди пациентов с идиопатическим МДГА на момент достижения конечного роста (N=88).**

Компоненты гипопитуитаризма		N	%
СТГ-дефицит +	ВГТ+ВГГ	39	44,3
	ВГТ+ВГК	25	28,4
	ВГТ+ВГК+ВГГ	16	18,2
	ВГТ	3	3,4
	ВГТ+ВГК+НД	3	3,4
	ВГГ	2	2,3
	ВГТ+ВГГ+НД	1	1,1

МРТ головного мозга было проведено 125 пациентам (99%) с МДГА. Уменьшение размеров гипофиза в виде гипоплазии аденогипофиза выявлено у 57 человек (46%), картина «пустого» турецкого седла зафиксирована у 15 пациентов (12%), а триада изменений (гипоплазия аденогипофиза, эктопия нейрогипофиза, аплазия гипофизарной ножки) - у 42 человек (34%). Гиперплазия аденогипофиза диагностирована у 5 пациентов (4%), при проведении молекулярно-генетического исследования у данных детей были выявлены мутации в гене *PROPI*. Повторно МРТ головного мозга сделано 3 детям (1 мальчик и 2 девочки) с гиперплазией аденогипофиза в промежутке от 3 до 5 лет после первого исследования. При повторном проведении МРТ головного мозга получены данные об уменьшении размеров аденогипофиза и даже формировании гипоплазии. У мальчика через 3 года лечения рГР зафиксирована гипоплазия аденогипофиза, у одной из девочек через 3 года наблюдения МР-томографическая картина соответствовала умеренной гипоплазии аденогипофиза, у второй пациентки через 5 лет была отмечена инволюция гипофиза с исходом в «пустое турецкое седло».

У 6 человек (5%, 2 мальчика, 33%) данных за патологию хиазмально-селлярной области не получено.

### **3.2 Характеристика пациентов с изолированным СТГ-дефицитом**

Изолированный дефицит гормона роста (ИДГР) - это состояние, при котором отмечается снижение секреции только соматотропного гормона. В структуре СТГ-дефицита, вызванного гипопитуитаризмом, на долю ИДГР приходится 20 - 25 % [9,11].

Отбор пациентов проводился при анализе архивных данных института детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ с использованием заранее разработанных критериев включения и исключения.

Из 203 пациентов ИДГР был диагностирован у 77 пациентов (71% мужчины, N=55). Период наблюдения составил от 5 до 26 лет. Информация о 42 пациентах собрана ретроспективно, о 35 - проспективно (период проспективного наблюдения от 5 до 22 лет). Антропометрические показатели на момент диагностики СТГ дефицита известны у 77 пациентов. После диагностики

заболевания 42 человека динамически наблюдались по месту жительства. Результат лечения данных детей не представляется возможным оценить. Показатели конечного достигнутого роста проанализированы у 35 человек (77% мужчины, N=27). Оценка эффективности терапии рГР проведена у 17 пациентов с подтвержденным ИДГР (49%, 12 мужчин, 71%), регулярно получавших терапию рГР.

Среди обследованных пациентов был 1 семейный случай (родные сестры). Одна из пациенток с ИДГР родила двоих детей, данный случай описан отдельно. Все пациенты были рождены от беременности одним плодом.

Ауксологическая характеристика группы представлена в таблице 18.

**Таблица 18. Ауксологическая характеристика пациентов с ИДГР на момент диагностики СТГ-дефицита (N=77).**

Характеристика	Все пациенты	Мальчики	Девочки	P мал-дев, тест Манна-Уитни
Рост при рождении, см	50,0 (48,0; 52,0) (N=65)	51,0 (48,0; 52,0) (N=45)	50,0 (48,5; 51,0) (N=20)	0,502
SDS роста при рождении	0,10 (-1,07; 0,70) (N=65)	0,16 (-1,07; 0,70) (N=45)	-0,16 (-0,99; 0,62) (N=20)	0,273
Рост в 1 год жизни, см	70,0 (68,0; 73,0) (N=16)	72,5 (70,0; 75,5) (N=8)	68,0 (68,0; 70,0) (N=8)	<b>0,002</b>
SDS роста в 1 год жизни	-2,31 (-2,35; -1,20) (N=16)	-1,59 (-2,35; -0,30) (N=8)	-2,31 (-2,31; -1,57) (N=8)	0,278
Хронологический возраст, когда обратили внимание на отставание в росте, годы	4,0 (3,0; 7,0) (N=73)	4,0 (3,0; 7,0) (N=52)	4,5 (1,0; 6,5) (N=21)	0,494
Хронологический возраст на момент диагностики СТГ,	12,32 (9,72; 13,72) (N=76)	12,64 (9,64; 13,72) (N=54)	11,08 (10,08; 13,40) (N=22)	0,132

годы				
Хронологический возраст начала терапии рГР, годы	12,40 (10,32; 13,64) (N=52)	12,64 (10,24; 13,64) (N=39)	11,24 (10,32; 13,32) (N=13)	0,231
Рост на момент диагностики СТГ-дефицита, см	128,55 (120,00; 139,40) (N=74)	129,35 (122,20; 139,90) (N=53)	127,05 (115,65; 136,80) (N=21)	0,141
SDS роста на момент диагностики СТГ-дефицита	-2,93 (-3,54; -2,47) (N=74)	-2,82 (-3,52; -2,45) (N=53)	-3,16 (-4,15; -2,57) (N=21)	0,128
Костный возраст на момент диагностики СТГ-дефицита, годы	9,00 (6,50; 10,50) (N=67)	9,5 (7,00; 10,50) (N=46)	8,25 (6,00; 10,00) (N=21)	0,062
КВ/ХВ на момент диагностики СТГ-дефицита	0,71 (0,61; 0,79) (N=67)	0,69 (0,62; 0,84) (N=46)	0,72 (0,56; 0,77) (N=21)	0,413
$\Delta$ ХВ/КВ на момент диагностики СТГ-дефицита, лет	3,24 (2,08; 4,24) (N=67)	3,08 (1,72; 3,64) (N=46)	3,72 (2,16; 5,08) (N=21)	<b>0,001</b>
Максимальный уровень СТГ на пробе с клофелином, нг/мл	2,9 (1,3; 3,7) (N=62)	2,1 (1,8; 3,8) (N=46)	2,2 (1,2; 3,7) (N=16)	0,287
Максимальный уровень СТГ на пробе с инсулином, нг/мл	2,7 (1,2; 4,6) (N=47)	2,8 (1,3; 4,4) (N=34)	1,4 (1,2; 4,6) (N=13)	0,596
Уровень ИФР-1, нг/мл	117,9 (62,3; 183,5) (N=46)	139,5 (81,6; 188,4) (N=32)	60,0 (37,2; 178,0) (N=14)	0,067
SDS уровня ИФР-1	-1,03 (-2,94; 0,09) (N=46)	-0,81 (-2,16; 0,30) (N=32)	-2,47 (-5,59; -0,61) (N=14)	0,042

			(N=14)	
Скорость роста в первый год терапии, см	10,55 (7,33; 12,20) (N=41)	10,30 (7,33; 12,06) (N=30)	11,48 (7,19; 15,47) (N=11)	0,261
SDS скорости роста в первый год терапии	5,02 (1,68; 8,41) (N=41)	4,33 (0,44; 7,52) (N=30)	6,00 (2,08; 16,27) (N=11)	0,173
$\Delta$ SDS роста через год после терапии рГР	1,71 (1,20; 2,68) (N=41)	1,57 (1,16; 2,73) (N=30)	1,79 (1,20; 2,26) (N=11)	0,731

Жирным шрифтом выделены результаты, которые являются статистически значимыми после применения поправки Бонферрони ( $p=0,002$ ).

Антропометрические показатели при рождении пациентов с ИДГР оценивались в зависимости от срока гестации. Анализ архивных данных показал, что большинство детей были рождены доношенными: на 38-42 неделе гестации были рождены 61 ребенок (86%) и только 11 детей (14%) – на сроке 34-37 недель. Данные о сроке гестации при рождении у 5 человек неизвестны. На момент рождения рост всех пациентов, в том числе недоношенных, соответствовал среднепопуляционным показателям - 50,0 см (48,0; 52,0)[105]. Ни у одного пациента с ИДГР не была диагностирована внутриутробная задержка роста. Медиана SDS роста при рождении составляла + 0,1 (-1,07; +0,70). При сравнении SDS роста мальчиков и девочек не получено статистически достоверных гендерных различий ( $p=0,273$ ; тест Манна-Уитни).

Данные антропометрических показателей к первому году жизни известны лишь у 8 мальчиков (14,5%) и 7 девочек (31,8%). Обращает на себя внимание тот факт, что прогрессивное замедление темпов роста у пациентов выявлялось уже в течение первого года жизни. Медиана роста к году жизни составила 70,0 см (68,0; 73,0), медиана SDS роста: -2,31 (-2,35; -1,20). Отставание в росте к году жизни было более выражено у девочек с ИДГА, чем у мальчиков. Однако, учитывая малочисленность исследуемой группы, статистически достоверных гендерных различий не получено ( $p=0,278$ ; тест Манна-Уитни).

Несмотря на раннее отставание в росте, родители впервые обращали внимание на низкий рост ребенка по сравнению со сверстниками к 4,0 годам. Возраст обращения к эндокринологу и диагностики СТГ-дефицита был достаточно поздним и составил 12,40 года ( $p < 0,001$ ; тест Вилкоксона).

В отличие от пациентов с МДГА, у детей с ИДГА возраст диагностики СТГ-дефицита и возраст начала терапии рГР совпадал (12,32 года и 12,40 года, соответственно ( $p = 0,431$ ; тест Вилкоксона). Незамедлительное начало терапии связано, вероятнее всего, с поздней диагностикой гипопитуитаризма и плохим ростовым прогнозом.

Анализ антропометрических показателей на момент диагностики СТГ-дефицита показал, что для пациентов с ИДГР характерно выраженное отставание в росте: медиана роста пациентов составила 128,55 см (120,00; 139,40), медиана SDS роста: -2,93 (-3,54; -2,47). При сравнении SDS роста на момент диагностики СТГ-дефицита девочек и мальчиков, достоверных различий получено не было ( $p = 0,128$ ; тест Манна-Уитни).

С целью уточнения «костного возраста» на момент диагностики СТГ-дефицита, пациентам была проведена оценка степени дифференцировки скелета. Также был рассчитан коэффициент отношения КВ к ХВ, который оказался значительно ниже у пациентов с ИДГР по сравнению со здоровыми детьми российской популяции (норма более 0,95)[106](Таблица18). Степень отставания костного созревания от хронологического возраста пациента ( $\Delta$  ХВ и КВ) является важным показателем. Были выявлены достоверные различия  $\Delta$  ХВ и КВ на момент диагностики СТГ-дефицита между мальчиками и девочками ( $p = 0,001$ ; тест Манна-Уитни).

Для уточнения формы СТГ-дефицита (тотальный/парциальный) оценивался максимальный стимулированный уровень СТГ. При проведении теста с клофелином, медиана максимального уровня СТГ составила 2,9 нг/мл (1,3; 5,7). В качестве дополнительного диагностического теста 45 пациентам с ИДГА и выбросом СТГ на пробе с клофелином более 3 нг/мл (58%), была проведена проба с инсулиновой гипогликемией. Медиана максимального стимулированного

уровня СТГ при проведении данного теста составила 2,7 нг/мл (1,2; 4,6). Тотальный СТГ-дефицит диагностирован у 74 человек (96%). У 3 пациентов группы (4%) диагностирован парциальный СТГ-дефицит. Уровень максимального стимулированного СТГ у этих пациентов составил 8,5; 8,9 и 8,1 на пробе с клофелином, и 7,1; 7,3 и 8,3 на пробе с инсулином. Статистически значимых различий между максимально стимулированным уровнем СТГ у мальчиков и девочек при проведении пробы с клофелином и с инсулином выявлено не было ( $p=0,287$  и  $p=0,596$ , соответственно; тест Манна-Уитни).

Скорость роста в первый год терапии, как показатель эффективности терапии рГР, была оценена у всех пациентов с ИДГА. Через год после назначения рГР медиана скорости роста составила 10,55 см (7,33; 12,20), медиана SDS скорости роста: +5,02 (1,68; 8,41). Все пациенты продемонстрировали выраженный положительный ответ на проводимое лечение. Статистически значимых гендерных различий показателя SDS скорости роста на первом году терапии выявлено не было ( $p=0,173$ ; тест Манна-Уитни).

МРТ головного мозга было проведено 68 пациентам (88%) с ИДГА, наблюдавшимся в детском отделении ФГБУ ЭНЦ. Морфоструктурные изменения гипоталамо-гипофизарной области выявлены в 46 случаях (68%). Уменьшение размеров гипофиза в виде гипоплазии аденогипофиза при нормальной локализации нейрогипофиза выявлено у 29 человек (63%), картина «пустого» турецкого седла - у 5 пациентов (11%), триада нарушений (гипоплазия аденогипофиза, эктопия нейрогипофиза, аплазия гипофизарной ножки) - у 12 человек (26%).

Не имели изменений гипоталамо-гипофизарной области 22 пациента (12%) с ИДГР.

При сравнении ауксологической и метаболической характеристики пациентов с ИДГР и МДГА было показано, что рост при рождении больше у пациентов с МДГА по сравнению с пациентами с ИДГР ( $p=0,043$ ; тест Манна-Уитни). На момент диагностики СТГ-дефицита хронологический возраст, а также «костный возраст», SDS роста пациента и максимальный уровень СТГ выше у

пациентов с ИДГР ( $p < 0,001$  для всех показателей; тест Манна-Уитни). Скорость роста в первый год терапии рГР выше у пациентов с МДГА ( $p < 0,001$ ; тест Манна-Уитни).

## ГЛАВА 4. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ГИПОПИТУИТАРИЗМА

### 4.1 Клинические и молекулярно-генетические особенности пациентов с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза

Для проведения генетического обследования в отделении наследственных эндокринопатий ФГБУ ЭНЦ были представлены 55 образцов ДНК пациентов с МДГА. Мутации в гене *PROPI* были выявлены у 10 человек (18%; 60% мальчики, N=6). У двух пациентов была выявлена гетерозиготная замена с.14G>A:p.R5Q в гене *SOX3*, у одного - гетерозиготная мутация с.441C>G:p.A124G в гене *LHX3* и ещё у одного пациента – гетерозиготная мутация p.Q520R в гене *ARNT2*. Данные мутации ранее не описаны и их патологическая значимость неизвестна. Клиническая картина пациентов с неописанными ранее мутациями представляла только наличие гипопитуитаризма. Стигмы дисэмбриогенеза, характерный фенотип и наличие пороков развития у пациентов не выявлено.

У 41 пациента (75%) патологически значимых изменений нуклеотидной последовательности не выявлено.

Мутации в генах *GHRH*, *GHRHR*, *GHSR*, *GLI2*, *HESXI*, *LHX4*, *OTX2*, *PAX6*, *POU1F1*, *SHH*, *SOX2*, входящих в панель праймеров «Гипопитуитаризм» не были выявлены ни у одного пациента.

Дополнительно для увеличения обследуемой группы при описании клинической, молекулярно-генетической картины, а также для оценки эффективности терапии рГР, в исследование были включены архивные данные 8 пациентов с мутациями в гене *PROPI*, которым генетическое исследование было выполнено в лаборатории ДНК-анализа GeNeSIS.

Данные 8 пациентов не были использованы для оценки частоты встречаемости генетических форм гипопитуитаризма в представленной выборке.

Ауксологическая характеристика пациентов с мутациями в гене *PROP-1* представлена в таблице 19.

**Таблица 19. Характеристика группы пациентов с мутациями в гене *PROP1* (N=18).**

Параметр	Вся группа (N=18)	Мальчики (N=8)	Девочки (N=10)	P мал-дев, тест Манна-Уитни
Хронологический возраст пациентов на момент диагностики СТГ-дефицита, лет	7,32 (5,40; 9,40)	5,56 (4,08; 7,32)	9,40 (7,40; 14,48)	0,031
«Костный возраст» на момент диагностики СТГ-дефицита, лет	3,0 (2,0; 6,0)	3,0 (3,0; 4,0)	2,0 (2,0; 8,0)	1,000
КВ/ХВ	0,54 (0,38; 0,61)	0,54 (0,53; 0,54)	0,54 (0,30; 0,64)	1,000
ΔХВ/КВ, лет	3,40 (3,24; 4,64)	3,40 (2,40; 4,16)	4,24 (3,32; 6,16)	0,173
Максимальный стимулированный уровень СТГ, нг/мл	0,36 (0,10; 1,36)	0,50 (0,10; 2,50)	0,30 (0,10; 1,36)	0,601
Рост пациентов на момент начала терапии рГР, см	102,0 (94,0; 110,0)	102,0 (92,0; 109,0)	102,1 (95,9; 123,5)	0,601
SDS роста на момент начала терапии рГР	-3,77 (-4,46; -3,06)	-3,06 (-3,25; -2,61)	-4,41 (-5,76; -3,72)	0,023
Скорость роста в первый год терапии рГР, см	14,75 (12,91; 17,01)	13,51 (11,98; 17,01)	14,79 (12,91; 17,61)	0,146
SDS скорости роста в первый год терапии рГР	15,01 (12,91; 17,01)	13,21 (11,98; 15,01)	17,31 (14,96; 17,65)	0,112

Оценка статистической значимости проведена после применения поправки Бонферрони ( $p=0,006$ ).

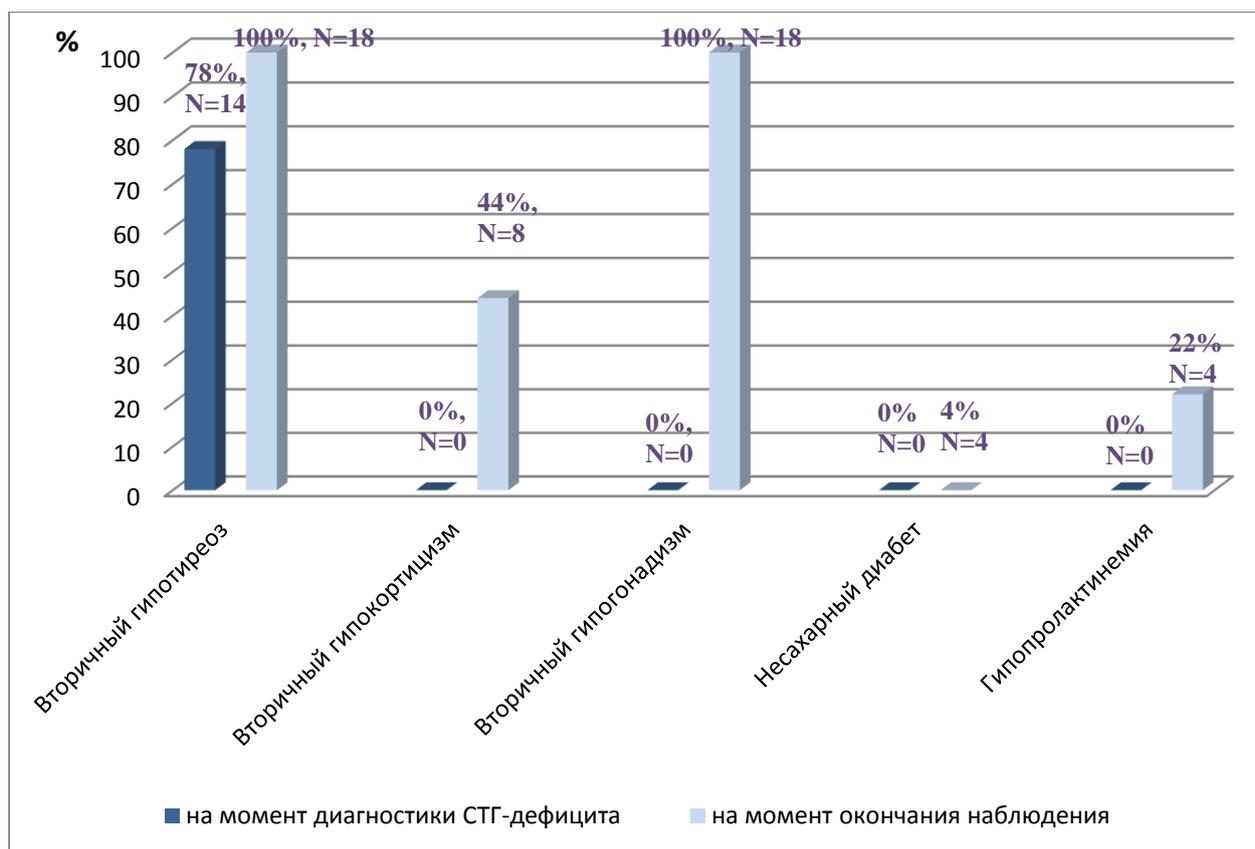
При оценке аутологических параметров пациентов с мутациями в гене *PROPI* обращала на себя внимание крайне выраженная степень низкорослости у наблюдаемых на момент диагностики СТГ-дефицита. Более выраженное отставание в росте отмечалось у девочек и было связано, вероятнее всего, с более поздней диагностикой СТГ-дефицита. Однако после применения поправки Бонферрони данные наблюдения оказались статистически не значимыми.

При проведении пробы с клофелином всем пациентам группы на основании крайне низкого стимулированного уровня СТГ был установлен тотальный СТГ-дефицит. СТГ-стимуляционная проба с инсулином была дополнительно проведена лишь четверем пациентам, которым на момент диагностики СТГ-дефицита не было возможности оценить МРТ-картину хиазмально-селлярной области. Данная проба тоже подтвердила тотальный СТГ дефицит (максимальная концентрация СТГ от 0,6 до 1,96 нг/мл).

Парциальный СТГ-дефицит не был диагностирован ни у одного пациента с мутациями в гене *PROPI*.

При оценке степени дифференцировки скелета на момент диагностики СТГ-дефицита, было показано значительное отставание «костного возраста» от хронологического у всех пациентов группы (Таблица 19). Коэффициент КВ/ХВ составил 0,54 (0,38; 0,61), что значительно ниже по сравнению со здоровыми детьми российской популяции (норма более 0,95)[106](Таблица19).

Клинические проявления МДГА у пациентов с мутациями в гене *PROPI* и относительные частоты их встречаемости представлены на рисунке 2.



**Рисунок 2. Частота встречаемости (%) компонентов гипопитуитаризма у пациентов с мутациями в гене *PROP1* на момент диагностики СТГ-дефицита (7,32 года (5,40; 9,40)) и на момент окончания наблюдения (23,56 года (19,64; 25,72)) (N=18).**

На момент диагностики СТГ-дефицита, ВГТ встретился у 14 пациентов (78%). У 8 пациентов (44%) диагноз ВГТ был установлен одновременно с диагностикой СТГ-дефицита, у 6 пациентов (33%) - ранее. Медиана возраста диагностики ВГТ составила 7,40 года (5,32; 10,72). Медиана уровня св. Т4 - 6,2 пмоль/л (6,0; 7,2), базального ТТГ - 1,45 мЕд/л (0,61; 1,75). Все пациенты получали терапию левотироксином с регулярной коррекцией дозы. На момент окончания наблюдения ВГТ был выявлен у 100% пациентов (N=18).

Оценить распространенность ВГТ на момент диагностики СТГ-дефицита не представлялось возможным, так как все пациенты были допубертатного возраста. Ввиду большого хронологического возраста на момент диагностики ВГТ (16,56 года (14,56; 17,08)), отсутствия признаков полового созревания при достижении «костного возраста», характерного для начала пубертата (стадия полового

развития Таннер 1, медиана «костного возраста» у мальчиков 14,0 лет (14,0; 14,5), у девочек 13,0 лет (13,0;14,0)), диагноз ВГГ был установлен на основании базальных уровней ЛГ, ФСГ, тестостерона у мальчиков и эстрадиола у девочек.

Двум девочкам, «костный возраст» которых на момент диагностики ВГГ соответствовал 12 и 12,5 годам и одному мальчику, «костный возраст» которого соответствовал 13 годам, были проведены пробы с ЛГ-РГ (Таблица 20).

**Таблица 20. Результаты пробы с ЛГ-РГ у 3 пациентов с мутациями в гене *PROPI*.**

№ пациента /пол	Хронологический возраст, годы	«Костный возраст», годы	Максимальный стимулированный уровень ЛГ, Ед\л	Максимальный стимулированный уровень ФСГ, Ед\л	Базальный уровень тестостерона, нмоль/л	Базальный уровень эстрадиола, пмоль/л
1/Ж	16,4	12,5	0,1	0,1		20
2/Ж	15,8	12,0	0,1	0,8		-
3/М	17,1	13,0	0,7	1,3	0,7	

ВГК на момент диагностики СТГ-дефицита не был выявлен ни у одного пациента группы, на момент окончания наблюдения был выявлен у 8 человек (44,4%), медиана возраста диагностики ВГК составила 11,16 года (9,16; 13,40), медиана базального уровня кортизола - 95,0 нмоль/л (92,0; 95,0).

Абсолютное большинство пациентов (78%, N=14) имели нормальный уровень базального пролактина 172,9 мЕд/л (164,3; 193,6). Лишь у четырех человек (22%) отмечался низкий базальный уровень пролактина (30,80; 36,80; 56,10; 87,30 мЕд/мл). Гиперпролактинемия не выявлена ни у одного пациента группы.

Варианты сочетаний компонентов гипопитуитаризма среди пациентов с мутациями в гене *PROPI* на момент достижения конечного роста представлены в таблице 21.

**Таблица 21. Варианты сочетаний компонентов гипопитуитаризма среди пациентов с мутациями в гене *PROP1* на момент достижения конечного роста (N=18).**

Компоненты гипопитуитаризма		N	%
СТГ-дефицит +	ВГТ+ВГГ	9	50
	ВГТ+ВГК+ВГГ	5	28
	ВГТ+ВГК+ВГГ+ГП	3	17
	ВГТ+ВГГ+ГП	1	5

Наиболее частой локализацией мутации гена *PROP-1* у пациентов Российской популяции является с.301\_302delAG – она встретилась у 16 человек группы (88,8%; ДИ 95% (72,7% - 96,4%)) (Таблица 22).

**Таблица 22. Локализация мутаций в гене *PROP1* среди 18 пациентов группы.**

Локализация мутации	Количество пациентов
с.301_302delAG p.L102CfsX8/ с.301_302delAG p.L102CfsX8	9
с.150delA p.R43DfsX112/ с.301_302delAG p.L102CfsX8	5
с.150delA p.R43DfsX112/ с.150delA p.R43DfsX112	2
с.629delC p.P210HfsX26/с301_302delAG pL102CfsX8	1
с.43_49delGGGCGAG p.G15SfsX148/с301_302delAG pL102CfsX8	1

Фенотипическая и генетическая характеристика двух пациентов с гетерозиготной заменой с.14G>A:p.R5Q в гене *SOX3*, одного - с гетерозиготной мутацией с.441C>G:p.A124G в гене *LHX3* и одного пациента с гетерозиготной мутацией p.Q520R в гене *ARNT2* представлена в таблице 23.

**Таблица 23. Фенотипическая и генетическая характеристика 4 пациентов с гетерозиготными мутациями в генах ответственных за развитие гипопитуитаризма.**

№/пол/семья	1/Ж/1	2/М/2	3/М/3	4/Ж/4
Рост при рождении, см	51	50	-	44
SDS роста при рождении	0,62	-0,38	-	-3,32
Возраст	3,72	10,64	8,72	6,56

диагностики СТГ-дефицита, годы				
Костный возраст на момент диагностики СТГ-дефицита, годы	-	6,0	6,0	-
SDS роста на момент диагностики СТГ-дефицита	-3,12	-5,01	-2,91	-2,89
Максимальный стимулированны й уровень СТГ, нг/мл	2,06	0,9	0,9	-
Компоненты гипопитуитариз ма	СТГ-деф. + ВГТ + ВГК + ВГГ	СТГ-деф. + ВГТ + ВГГ	СТГ-деф. + ВГТ	СТГ-деф. + ВГГ
Скорость роста в первый год лечения, см	13,21	15,64	-	-
SDS в первый год лечения	11,56	15,34	-	-
Конечный достигнутый рост, см	163	164,3	185	138
SDS конечного достигнутого роста	0,16	-1,56	1,55	-4,0
Ген/мутация	<i>SOX3</i> c.14G>A:p.R5 Q	<i>ARNT2</i> p.Q520R	<i>LHX3</i> c.441C>G:p.A1 24G	<i>SOX3</i> c.14G>A:p.R5Q

## 4.2 Клинические и молекулярно-генетические особенности пациентов с изолированным СТГ-дефицитом

Для молекулярно-генетического исследования были представлены лишь 6 образцов ДНК пациентов с ИДГР (10%; 4 мужчин, 67%).

Дополнительно были использованы архивные данные 2 девушек, которым генетическое исследование было выполнено в лаборатории ДНК-анализа GeNeSIS.

Ранее описанные мутации гена *GHI* были выявлены у 3 пациенток (37,5%). Две девушки являются членами одной семьи (сестры). Одна женщина родила двоих детей, у одного из которых выявлена мутация в гене *GHI*, второй ребенок здоров.

У одного мужчины выявлена гетерозиготная замена с. 350A>G:p.Q117R в гене *GHI*. Данная мутация ранее не описана. Фенотипическая и генетическая характеристика данных пациентов представлена в таблице 24.

У 4 человек (3 мужчин, 75%) патологически значимых изменений нуклеотидной последовательности не было выявлено.

Отставание в росте с рождения отмечалось у всех 8 пациентов, которым было проведено молекулярно-генетическое исследование. Четыре человека, с подтвержденными мутациями в гене *GHI*, имели характерный фенотип: крупный лоб, мелкие черты лица, запавшую переносицу. Родители данных пациентов не были родственниками, имели нормальные показатели роста.

Мужчина с неописанной ранее мутацией в гене *GHI* был усыновлен в раннем детстве. Данные его семейного анамнеза и антропометрические показатели при рождении не известны. Достоверным является лишь информация, что его биологические родители являются турками по национальности.

**Таблица 24. Фенотипическая и генотипическая характеристика 4 пациентов с мутациями гена *GHI*.**

№/пол/семья	1/Ж/1	2/Ж/1	3/Ж/2	4/М/3
Рост при рождении, см	52	53	50	-
SDS роста при рождении	1,18	1,75	0,06	-

Возраст диагностики СТГ-дефицита, годы	5,72	2,64	2,16	11,08
Костный возраст на момент диагностики СТГ-дефицита, годы	2,0	2,0	2,0	9,5
SDS роста на момент диагностики СТГ-дефицита	-4,21	-4,91	-5,03	-2,33
Максимальный стимулированный уровень СТГ, нг/мл	1,2	0,8	0,6	2,7
Скорость роста в первый год лечения, см	17,46	17,16	-	9,28
SDS в первый год лечения	11,37	6,0	-	6,0
Конечный достигнутый рост, см	158	156	149	163,4
SDS конечного достигнутого роста	-0,84	-1,0	-2,17	-1,76
Ген/мутация	<i>GHI</i> <i>mun</i> 2 IVS3+1G>A	<i>GHI</i> <i>mun</i> 2 IVS3+1G>A	<i>GHI</i> <i>mun</i> 1 <i>b</i> с.291+1G>A	<i>GHI</i> с.350A>G

Мутации сплайсинга, локализованные в сайте «интрон3/экзон4» гена *GHI* были выявлены в гетерозиготном состоянии у двух пациенток из одной семьи. У пациентки из другой неродственной семьи была выявлена гетерозиготная мутация сплайсинга локализованная в сайте «интрон3/экзон4» в гене *GHI*.

## ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТА ТЕРАПИИ рГР У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ГИПОПИТУИТАРИЗМА

### 5.1 Оценка эффекта терапии рГР у пациентов множественным дефицитом гормонов аденогипофиза

Основной целью лечения дефицита ГР в детстве является нормализация темпов роста и физического развития ребенка. В данной работе была проведена оценка эффективности терапии рГР у пациентов с МДГА на основании сравнения результатов генетически прогнозируемого и конечного достигнутого роста.

Известно, что огромную роль в достижении нормальных для данной популяции показателей конечного роста играет регулярность терапии рГР [6, 9, 11, 16]. В нашем исследовании отражено влияние данного фактора.

Пациенты с МДГА и доступным показателем конечного роста (106 человек) были разделены на две группы в зависимости от регулярности терапии рГР. Результаты конечного достигнутого роста 58 пациентов идиопатическим МДГА и регулярным лечением (55%, 42 мужчины, 72%) представлены в таблице 25. Результаты конечного достигнутого роста 30 пациентов с идиопатическим МДГА и нерегулярным лечением (28%, 13 мужчин, 43%) представлены в таблице 26.

Обращает на себя внимание, что в группе пациентов регулярно получавших рГР преобладают мальчики, над девочками, а в группе с нерегулярным лечением девочки. Это еще раз подчеркивает наблюдение о большей настороженности по низкорослости среди мальчиков и более тщательной приверженности лечению в этой группе.

Длительность терапии рГР у пациентов, получавших как регулярное лечение, так и нерегулярное, была одинаковой и у мальчиков, и у девочек: статистически значимых гендерных различий выявлено не было ( $p=0,503$ ;  $p=0,063$ ; соответственно; тест Манна-Уитни).

Несмотря на то, что длительность лечения пациентов, регулярно получавших рГР, и детей с пропусками терапии не отличалась (7,0 лет (6,0; 10,5) и 7,0 лет (5,0; 9,0) соответственно), суммарная прибавка в росте за весь период

терапии у регулярно лечившихся пациентов была статически значимо выше ( $p=0,003$ ; тест Манна-Уитни).

При оценке абсолютных показателей конечного и генетически прогнозируемого роста и в группе с регулярным лечением, и в группе с пропусками терапии выявлено статически значимое различие между мальчиками и девочками. Однако при сравнении показателей SDS данные различия не обнаружены (Таблица 25 и 26).

Анализ конечного достигнутого роста пациентов с МДГА показал, что дети, получающие регулярно терапию рГР достигли генетически прогнозируемого конечного роста. Не получено статистически значимых различий между SDS конечного роста и SDS генетически прогнозируемого роста ( $p=0,376$ ; тест Вилкоксона). Конечный достигнутый рост пациентов, получавших терапию рГР нерегулярно оказался статически значимо меньшим прогнозируемого ( $p<0,001$ ) и для абсолютных значений роста, и для показателя SDS (Таблица 26).

**Таблица 25. Ауксологические характеристики пациентов с идиопатическим МДГА и регулярной терапией рГР на момент достижения конечного роста (N=58).**

Характеристика	Всего (N=58)	Мужчины (N=42)	Женщины (N=16)	P мал-дев, тест Манна- Уитни
Продолжительность терапии (годы)	7,0 (6,0; 10,5)	7,0 (6,0; 10,5)	7,0 (5,0; 10,0)	0,503
Суммарная прибавка в росте на фоне терапии рГР (см)	57,5 (45,0; 72,4)	58,4 (47,7; 72,8)	52,8 (30,9; 70,9)	0,313
Конечный рост (КР), см	171,8 (163,6; 176,3)	174,7 (169,7; 178,4)	162,3 (158,8; 164,4)	<b>&lt;0,001</b>
Генетически прогнозируемый рост (ГПР), см	173,5 (165,0; 177,5)	176,0 (173,0; 179,5)	161,5 (159,5; 165,0)	<b>&lt;0,001</b>

Р при сравнении КР и ГПР, тест Вилкоксона	0,216	0,057	0,386	
SDS конечного роста (SDS КР)	0,02 (-0,60; 0,57)	0,01 (-0,75; 0,65)	0,05 (-0,56; 0,40)	0,955
SDS генетически прогнозируемого роста (SDS ГПР)	0,08 (-0,33; 0,65)	0,20 (-0,26; 0,72)	-0,09 (-0,42; 0,58)	0,282
Р при сравнении SDS КР и SDS ГПР, тест Вилкоксона	0,376	0,550	0,286	
$\Delta$ SDS роста на момент диагностики СТГ-дефицита /SDS конечного роста	3,36 (2,77; 4,25)	3,24 (2,54; 4,18)	3,83 (3,28; 4,65)	0,012

Жирным шрифтом выделены результаты, которые являются статистически значимыми после применения поправки Бонферрони ( $p = 0,007$ ).

Среди пациентов с МДГА, длительно регулярно получавших терапию рГР, все пациенты достигли социально приемлемого роста [96].

Зафиксированная разность между конечным достигнутым ростом пациента и генетически прогнозируемым составила не более 7 см у 39 мужчин (93%; ДИ 95% (84% - 97%)) и 14 женщин (88%; ДИ 95% (70% - 96%)). Превысили генетически прогнозируемый рост более чем на 7 см трое мужчин (7%; ДИ 95% (3% - 16%)) и одна женщина (6%; ДИ 95% (2% - 21%)).

**Таблица 26. Ауксологические характеристики пациентов с МДГА и нерегулярной терапией рГР на момент достижения конечного роста (N=30).**

Характеристика	Всего (N=30)	Мужчины (N=13)	Женщины (N=17)	Р мал-дев, тест Манна-Уитни
Продолжительность терапии (годы)	7,0 (5,0;9,0)	8,5 (7,0;11,0)	6,0 (4,0;7,5)	0,063
Суммарная прибавка в росте на фоне терапии рГР (см)	43,0 (33,0; 56,0)	53,8 (38,7; 61,9)	41,6 (27,4; 50,3)	0,107

Конечный рост (КР), см	155,3 (152,0; 162,4)	163,9 (161,7; 165,5)	152,5 (150,8; 154,3)	<b>&lt;0,001</b>
Генетически прогнозируемый рост (ГПР), см	163,0 (157,5; 171,0)	171,5 (169,5; 175,5)	160,5 (154,5; 162,5)	<b>&lt; 0,001</b>
P при сравнении КР и ГПР, тест Вилкоксона	<0,001	<0,001	<0,001	
SDS конечного роста (SDS КР)	-1,59 (-1,90; - 1,31)	-1,60(-1,90; - 1,29)	-1,55 (-1,95; 0,40)	0,832
SDS генетически прогнозируемого роста (SDS ГПР)	-0,34 (-1,01; 0,12)	-0,48 (-0,76; 0,12)	-0,25 (-1,25; 0,08)	0,979
P при сравнении SDS КР и SDS ГПР, тест Вилкоксона	<0,001	< 0,001	<0,001	
Δ SDS роста на момент диагностики СТГ-дефицита /SDS конечного роста	2,05 (1,35; 2,45)	1,65 (1,26; 2,05)	2,30 (1,53; 3,00)	0,12 2

Жирным шрифтом выделены результаты, которые являются статистически значимыми после применения поправки Бонферрони ( $p=0,007$ ).

Большинство пациентов с МДГА, получавших терапию рГР не регулярно, не достигли социально приемлемых показателей конечного роста (73%, N=22) [96].

Конечный достигнутый рост двенадцати женщин (71%; ДИ 95% (50% - 86%)) и семи мужчин (54%; ДИ 95% (32% - 75%)) был более чем на 7 см меньше, чем генетически прогнозируемый рост. Ни один из пациентов не превысил генетически прогнозируемый рост.

### **Оценка эффективности заместительной терапии рГР у пациентов с мутациями в гене *PROPI*.**

Анализ показателей конечного и генетически прогнозируемого роста пациентов с мутациями в гене *PROPI* продемонстрировал высокую эффективность терапии рГР. Статистически значимых различий между конечным

достигнутым и генетически прогнозируемым ростом не было выявлено ( $p=0,801$  для абсолютных значений и  $p=0,601$  для значения SDS; тест Манна-Уитни)(Таблица 27).

**Таблица 27. Характеристика группы пациентов с мутациями в гене *PROPI*, достигших конечного роста (N=18).**

Характеристика	Вся группа (N=18)	Мальчики (N=8)	Девочки (N=10)	P мал-дев, тест Манна- Уитни
Конечный рост пациентов (КР), см	167,3 (161,0; 175,0)	176,0 (172,0; 181,1)	162,6 (158,8; 167,3)	<b>0,003</b>
Генетически прогнозируемый рост (ГПР), см	168,5 (163,0; 176,5)	177,5 (174,2;179,2)	163,0 (162,5; 168,0)	<b>&lt;0,001</b>
P при сравнении КР и ГПР, тест Вилкоксона	0,801	0,696	0,393	
SDS Конечного роста пациентов (SDS КР)	0,24 (-0,41; 0,88)	0,24 (-0,41; 0,98)	0,09 (-0,56; 0,88)	0,881
SDS генетически прогнозируемого роста (SDS ГПР)	0,27 (-0,03; 0,72)	0,42 (-0,07; 0,68)	0,16 (0,08; 1,00)	0,978
P при сравнении SDS КР и SDS ГПР, тест Вилкоксона	0,601	0,464	0,852	
$\Delta$ SDS роста на момент диагностики СТГ-дефицита /SDS конечного роста	3,61 (1,60; 4,80)	3,17 (1,59; 3,81)	4,41 (3,60; 5,15)	0,121

Жирным шрифтом выделены результаты, которые являются статистически значимыми после применения поправки Бонферрони ( $p= 0,007$ ).

Все пациенты с мутациями в гене *PROPI* получали терапию рГР регулярно и достигли социально приемлемых показателей конечного роста [96].

Зафиксированная разность между конечным достигнутым ростом пациента и генетически прогнозируемым составила более 7 см лишь у одной женщины. Превысил генетически прогнозируемый рост более чем на 7 см один мужчина.

## 5.2 Оценка эффекта терапии рГР у пациентов с изолированным СТГ-дефицитом.

«Золотым стандартом» диагностики истинного ИДГР является проведение ре-тестирования (оценка уровня максимального стимулированного СТГ при проведении пробы с инсулиновой гипогликемией) после достижения пациентом конечного роста. Однако, учитывая тот факт, что в исследовании проводился анализ архивного материала, у части пациентов доступны лишь данные ретроспективного наблюдения, ауксологические характеристики на момент достижения конечного роста были оценены только у 17 пациентов с подтвержденным ИДГР (49%, 12 мужчин, 71%). Все они регулярно наблюдались в детском отделении ФГБУ ЭНЦ до достижения конечного роста и получали терапию рГР без значительных перерывов. Ауксологические параметры 18 пациентов с неподтвержденным ИДГР (51%; 15 мужчин, 83%) были использованы только для описания характеристик на момент диагностики заболевания.

Продолжительность терапии рГР пациентов с подтвержденным ИДГР составила 5,0 лет (4,00; 6,00). Не получено гендерных различий в продолжительности терапии ( $p=0,466$ ; тест Манна-Уитни).

Медиана конечного достигнутого роста пациентов с подтвержденным ИДГР составила 166,00 см (158,00; 171,00), медиана SDS роста: -0,99 (-1,35; -0,41).

Медиана генетически прогнозируемого роста - 170,00 (163,75; 177,00), SDS: -0,05 (-0,70; 0,65).

Оценка абсолютных показателей конечного и генетически прогнозируемого роста показала статистически значимые различия между мальчиками и девочками ( $p=0,005$  для обоих показателей), однако в показателях SDS данных различий не выявлено ( $p=0,982$ ;  $p=1,000$ ; соответственно; тест Манна-Уитни).

В группе с подтвержденным ИДГР не было получено статистически значимых различий между показателем SDS конечного и генетически прогнозируемого роста ( $p=0,087$ ; тест Вилкоксона), что говорит о хорошем эффекте терапии рГР у данных пациентов [96](Таблица 28).

**Таблица 28. Ауксологические характеристики пациентов с подтвержденным ИДГР на момент достижения конечного роста (N=17).**

Характеристика	Всего (N=17)	Мужчины (N=12)	Женщины (N=5)	P, тест Манна- Уитни
Продолжительность терапии, годы	5,00 (4,00; 7,50)	5,00 (4,00; 5,50)	7,00 (4,00; 8,00)	0,466
Суммарная прибавка в росте на фоне терапии рГР, см	36,6 (29,75; 54,90)	34,5 (22,00; 36,60)	42,9 (37,30; 80,00)	0,052
Конечный рост (КР), см	166,00 (158,00; 171,00)	168,10 (163,40; 172,00)	156,00 (153,90; 158,00)	<b>0,005</b>
Генетически прогнозируемый рост (ГПР), см	170,00 (163,75; 177,00)	174,50 (169,50; 180,00)	161,00 (161,00; 163,00)	<b>0,005</b>
P при сравнении КР и ГПР, тест Вилкоксона	0,034	0,042	0,221	
SDS конечного роста (SDS КР)	-0,99 (-1,35; -0,41)	-0,99 (-1,76; -0,41)	-1,00 (-1,35; -0,67)	0,982
SDS генетически прогнозируемого роста (SDS ГПР)	-0,05 (-0,70; 0,65)	-0,03 (-0,78; 0,80)	-0,17 (-1,17; 0,16)	1,000
P при сравнении SDS КР и SDS ГПР, тест Вилкоксона	0,087	0,344	0,372	
$\Delta$ SDS роста на момент диагностики СТГ-дефицита /SDS конечного роста	2,25 (1,42; 3,11)	1,75 (1,12; 2,25)	3,24 (3,17; 3,50)	<b>&lt;0,001</b>

Жирным шрифтом выделены результаты, которые являются статистически значимыми после применения поправки Бонферрони ( $p=0,007$ ).

При оценке показателя конечного достигнутого роста было показано, что среди пациентов с ИДГР, регулярно длительно получавших терапию рГР,

социально приемлемого роста (мужчины выше 165см, женщины выше 154 см [96]) не достигли лишь двое мужчин с поздним возрастом диагностики заболевания и значительным отставанием в росте на момент диагностики СТГ-дефицита. Одному пациенту ИДГР был диагностирован в возрасте 14 лет, SDS роста на момент диагностики СТГ-дефицита составлял -3,37, другому в 15 лет; SDS роста: -3,39. Длительность терапии до закрытия зон роста составила 3 и 4 года, соответственно. Конечный рост 158 см и 160,2 см.

Зафиксированная разница между конечным достигнутым ростом пациента и генетически прогнозируемым составила не более 7 см у семи мужчин (58%; ДИ 95% (35% - 79%)) и четырех женщин (80%; ДИ 95% (48% - 95%)); Превысил генетически прогнозируемый рост более чем на 7 см один мужчина (20%; ДИ 95% (2% - 26%)).

#### ***Клинические случаи.***

#### **Пациентка Л., 20 лет. Клинический диагноз: изолированный дефицит гормона роста, мутация гена *GHI*.**

Девочка рождена от 1 беременности, протекавшей с токсикозом в первом триместре. Роды срочные, самостоятельные, в головном предлежании. Вес при рождении - 3540 г, длина - 52 см (SDS роста: 1,18). Раннее развитие соответствовало возрасту. Рост мамы - 160 см (SDS: -0,34), рост папы - 175 см (SDS: -0,11). В семье трое детей: брат пациентки - 18 лет, рост 182 см (SDS: 1,10), здоров; сестра пациентки - 17 лет, рост 156 см (SDS: -1,00), клинический диагноз: изолированный дефицит гормона роста, мутация в гене *GHI*.

По данным анамнеза отставание в росте старшей дочери родители стали отмечать к концу первого года жизни (рост - 66 см, SDS роста: -3,06). Впервые к эндокринологу обратились в возрасте 5 лет 9 мес. Проведено полное клинико-лабораторное обследование. Рост пациентки на момент обращения составлял 91,3 см (SDS роста: -4,21), вес - 10,6 кг, ИМТ 12,71 (SDS ИМТ: -2,36), «костный возраст» - 2 года. Базальный уровень ИФП-1 составил 7,2 нг/мл (SDS: -7,86), ИФРСБ-3 - 1,33 мг/л (SDS: -2,59). Уровень св. Т4 (13,3 пмоль/л), пролактина (317,9 мМЕ/мл), кортизола (641,2 нмоль/л) находились в пределах нормальных

значений. При проведении СТГ-стимуляционной пробы с клофелином максимальный стимулированный уровень СТГ составил 1,2 нг/мл, что подтвердило тотальный СТГ-дефицит. МРТ исследование гипоталамо-гипофизарной области выявило умеренную гипоплазию аденогипофиза.

При проведении молекулярно-генетического исследования была выявлена гетерозиготная мутация IVS3+1G>A в гене *GHI*.

Пациентке была рекомендована терапия рГР, которую она регулярно получала в течение 10 лет, до достижения "костного возраста" 16 лет и закрытия зон роста. Конечный рост пациентки составил 158 см (SDS: -0,84). Генетически прогнозируемый рост составил 161 см (SDS: -0,17).

**Пациентка С., 17 лет (сестра пациентки Л.). Клинический диагноз: изолированный дефицит гормона роста, мутация гена *GHI*.**

Девочка рождена от 3 беременности, протекавшей на фоне анемии беременных во втором триместре. Роды III, срочные, самостоятельные, в головном предлежании. Вес при рождении - 3520 г, длина - 53 см (SDS роста: 1,75). Раннее развитие соответствовало возрасту.

По данным анамнеза, отставание в росте родители стали отмечать также, как и у старшей дочери, к концу первого года жизни (рост 64 см, SDS роста: -3,80). Впервые к эндокринологу обратились в возрасте 2 лет 8 мес, вместе со старшей дочерью. Пациентке проведено полное клинико-лабораторное обследование. Рост на момент осмотра составлял 73,4 см (SDS роста: -4,91), вес - 8 кг, ИМТ 14,85 (SDS ИМТ: -0,72), «костный возраст» - 2 года. Базальный уровень ИФР-1 составил 5,2 нг/мл (SDS: -7,09), ИФРСБ-3 - 0,50 мг/л (SDS: -5,90). Уровень св. Т4 (15,5 пмоль/л), пролактина (173,0 мМЕ/мл), кортизола (238,0 нмоль/л) находились в пределах нормальных значений. При проведении СТГ-стимуляционной пробы с клофелином максимальный стимулированный уровень СТГ составил 0,8 нг/мл, что подтвердило тотальный СТГ-дефицит. МРТ исследование не выявило патологии гипоталамо-гипофизарной области.

При проведении молекулярно-генетического исследования была выявлена гетерозиготная мутация IVS3+1G>A в гене *GHI*.

Пациентке была рекомендована терапия рГР, которую она регулярно получала в течение 14 лет, до достижения "костного возраста" 16 лет и закрытия зон роста. Конечный рост пациентки составил 156 см (SDS: -1,00). Генетически прогнозируемый рост составил 161 см (SDS: -0,17).

**Пациентка Е., 29 лет. Клинический диагноз: изолированный дефицит гормона роста, мутация гена *GHI*.**

Рождена от 3 беременности, протекавшей без особенностей. Роды срочные, самостоятельные, в головном предлежании. Вес при рождении – 3900 г, длина - 50 см (SDS роста: 0,06). Раннее развитие соответствовало возрасту. Пациентка рождена от неблизкородственного брака, наследственность по эндокринопатиям и низкорослости не отягощена. Рост мамы - 165 см (SDS: 0,50), рост папы - 184 см (SDS: 1,84). В семье - трое детей: брат - 33 года, рост - 174 см (SDS: -0,11), здоров; сестра - 31 год, рост - 165 см (SDS: 0,50), здорова.

С раннего возраста обращал на себя внимание характерный фенотип пациентки: крупный лоб, мелкие черты лица, уплощение переносицы. Отставание в росте родители стали отмечать к концу первого года жизни (рост – 63 см, SDS: -4,17; вес - 7,6 кг). Впервые к эндокринологу обратились в возрасте 2 лет 2 мес. Проведено полное клинико-лабораторное обследование. Рост пациентки на момент обращения составлял 69 см (SDS роста: -5,03), вес - 8,6 кг, ИМТ 18,06 (SDS ИМТ: 0,91), «костный возраст» соответствовал 1 году. Уровень св. Т4, пролактина и кортизола по данным медицинской документации находились в пределах референсных значений. При проведении СТГ-стимуляционной пробы с клофелином максимальный стимулированный уровень СТГ составил 1,4 нг/мл, что подтвердило тотальный СТГ-дефицит. МРТ исследование гипоталамо-гипофизарной области выявило картину «пустого турецкого седла»

Пациентке была рекомендована терапия рГР, которую она получала не регулярно. Суммарная длительность терапии составила 5 лет 4 мес. Отмечались частые перерывы в лечении по 4-6 месяцев в год из-за отсутствия препаратов. Терапия рГР прекращена в возрасте 16 лет, после закрытия зон роста. Конечный

рост пациентки составил 149 см (SDS: -2,17). Генетически прогнозируемый рост составил 161 см (SDS: -0,17).

В возрасте 18 лет пациентка вышла замуж. Рост мужа - 185 см. Первая беременность в возрасте 19 лет. На сроке 6 недель была диагностирована «замершая беременность», проведено прерывание беременности. В возрасте 21 года – вторая беременность, протекавшая на фоне угрозы прерывания в первом и втором триместрах. Регулярно наблюдалась в женской консультации. Роды на 40 неделе гестации, самостоятельные. Родилась здоровая девочка в головном предлежании, рост при рождении - 51 см (SDS роста: 0,62), вес - 3300 г, по Апгар - 8/8 баллов. Ранее психомоторное развитие ребенка без особенностей. В настоящее время девочке 8 лет, рост - 126 см (SDS: 0,17), вес - 25 кг, здорова.

Третья беременность в возрасте 23 лет, на фоне токсикоза в первом и втором триместре, артериальной гипертензии в третьем триместре. Роды срочные, путем кесарева сечения (крупный плод, анатомически узкий таз). Родился мальчик, рост при рождении - 54 см (SDS роста: 1,76), вес 4060 г, по Апгар - 8/8 баллов. С рождения обращали на себя внимание особенности фенотипа: голубые склеры, крупный лоб, запавшая переносица, короткая шея. На отставание в росте ребенка мать обратила внимание в возрасте 6 мес: рост - 61 см (SDS: -3,08), вес - 7,6 кг. Впервые обследован эндокринологом в возрасте 1 года 2 мес. Рост на момент осмотра составлял 69,5 см (SDS роста: -4,09), вес - 8,0 кг, ИМТ 16,56 (SDS ИМТ: 0,47), «костный возраст» соответствовал 1 году. Базальный уровень ИФР-1 составил 10,73 нг/мл (SDS ИФР-1: -5,89). Уровень св. Т4 (13,2 пмоль/л), пролактина (420,0 мМЕ/мл), кортизола (350,0 нмоль/л) находились в пределах нормальных значений. СТГ-стимуляционные пробы не проводились в связи с ранним возрастом ребенка. Матери и ребенку проведено молекулярно-генетическое исследование, выявлена гетерозиготная мутация с.291+1G>A в гене *GHI* и у матери и у сына. Исследование образцов мужа пациентки и старшей дочери по техническим причинам не выполнено.

Мальчику назначена заместительная терапия рГР. Прибавка в росте составила +2,5 см за первые 2 месяца лечения.

### **5.3 Сравнение эффекта терапии рГР у пациентов с различными формами гипопитуитаризма.**

При оценке эффекта терапии рГР у пациентов с различными формами гипопитуитаризма не было выявлено статистически значимых различий в показателях SDS генетически прогнозируемого роста между пациентами при идиопатическим ИДГР и идиопатическим МДГА ( $p=0,376$ ; тест Манна-Уитни), а также у пациентов с идиопатическим МДГА и с мутациями в гене *PROPI* ( $p=0,064$ ; тест Манна-Уитни).

При сравнении SDS конечного достигнутого роста не было получено статистически значимых различий между пациентами с подтвержденным идиопатическим ИДГР и регулярно лечившимися детьми с идиопатическим МДГА ( $p=0,087$ ; тест Манна-Уитни). Однако показано, что пациенты с мутациями в гене *PROPI* достигают лучших результатов конечного достигнутого роста, чем пациенты с идиопатическими формами МДГА ( $p=0,030$ ; тест Манна-Уитни).

## ГЛАВА 6. ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТА ТЕРАПИИ рГР.

В настоящее время продолжается изучение факторов, от которых зависит эффективность терапии рГР. Возможность оценки отдаленных результатов лечения, таких как суммарный ростовой эффект на фоне терапии рГР, показатель конечного достигнутого роста (КДР) и его SDS (SDS КДР), позволили исследователям проанализировать предикторы, улучшающие данные параметры. Многократно показано, что эффективность терапии рГР зависит от множества факторов (хронологического и «костного возраста», генетически прогнозируемого роста, степени дефицита гормона роста, дозы препарата рГР, кратности инъекций и т.д.) [3,4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 14]. В настоящее время, с появлением целого поколения пациентов, получавших регулярно и длительно терапию рГР и достигших конечного роста, а также с более широким внедрением в практику методов молекулярно-генетических исследований, появилась возможность оценить аутологические, метаболические и молекулярно-генетические предикторы эффективности терапии рГР.

В нашем исследовании предпринята попытка максимально широко охватить все описанные ранее маркеры, улучшающие результат лечения рГР, и описать их влияние при помощи нескольких подходов к прогнозированию. В статистический анализ были включены пациенты, длительно получавшие терапию рГР, сведения о конечном росте которых точно и достоверно известны. Дети, получавшие лечение со значительными перерывами (более 1 года), не были включены в анализ. Характеристика группы представлена в таблице 29.

**Таблица 29. Характеристика группы пациентов с СТГ-дефицитом, достигших конечного роста (N=141).**

Параметры	N	Описательная статистика (абс. частоты и %, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ])
Пол (м/ж), чел. (%)	141	90/51 (64%/36%)
SDS роста при рождении	132	0,55 (-0,38; 1,24)
Хронологический возраст (ХВ) на момент установки СТГ-дефицита, годы	140	9,48 (6,64; 12,72)

«Костный возраст» (КВ) на момент диагностики СТГ-дефицита, годы	133	6,0 (3,0; 8,0)
Коэффициент КВ/ХВ	133	0,57 (0,47; 0,68)
Пубертатный статус на момент установки СТГ-дефицита (допуб/пуб.), чел. (%)	140	114/26 (81%/19%)
Форма заболевания (ИДГР/МДГА), чел. (%)	141	35/106 (25%/75%)
Максимальный стимулированный уровень СТГ, нг/мл	129	0,66 (0,20; 2,20)
SDS ИФР-1 на момент диагностики СТГ-дефицита	35	-4,54 (-5,59; -2,11)
SDS роста на момент диагностики СТГ-дефицита	139	-3,39 (-4,16; -2,83)
Регулярность терапии (да/нет), чел. (%)	141	99/42 (70%/30%)
Наличие мутаций в генах, ответственных за эмбриогенез гипофиза (да/нет), чел. (%)	71	26/45 (37%/63%)
Генетически прогнозируемый рост, см,	131	171,5 (162,5; 176,5)
в т.ч. у девочек	48	161,0 (157,7; 163,2)
у мальчиков	83	175,5 (171,5; 178,0)
SDS генетически прогнозируемого роста,	131	-0,03 (-0,56; 0,42)
в т.ч. у девочек	48	-0,17 (-0,71; 0,20)
у мальчиков	83	0,12 (-0,48; 0,57)
Конечный достигнутый рост, см,	141	166,0 (160,0; 173,1)
в т.ч. у девочек	51	158,0 (153,8; 162,3)
у мальчиков	90	171,0 (165,0; 176,0)
SDS конечного достигнутого роста,	141	-0,67 (-1,37; 0,15)
в т.ч. у девочек	51	-0,67 (-1,37; 0,05)
у мальчиков	90	-0,50 (-1,38; 0,23)

Для оценки факторов, от которых зависит эффективность терапии рГР, было использовано несколько математических подходов.

### **6.1 Оценка одномерных статистических связей предикторов с моделируемыми откликами**

Первым этапом исследования была проведена оценка одномерных статистических связей предикторов с моделируемыми откликами. В качестве предикторов использовались ауксологические параметры пациентов (SDS роста при рождении, SDS генетически прогнозируемого роста, хронологический и «костный возраст» на момент начала терапии рГР, SDS роста на момент диагностики СТГ-дефицита, длительность лечения рГР), метаболические и гормональные показатели (SDS уровня ИФР-1 на момент диагностики СТГ-дефицита, максимальный стимулированный уровень СТГ, форма заболевания), а также наличие мутаций хотя бы в одном из генов, ответственных за эмбриогенез гипофиза. Доза рГР не была использована в качестве предиктора эффективности т.к. лечение рГР проводилось в стандартной заместительной дозе (0,033 мг/кг/сут в виде ежедневных подкожных инъекций). Моделируемым откликом был выбран конечный достигнутый рост (КДР) и его SDS.

Проведено два вида данного исследования: с разделением пациентов на группы, в зависимости от значений предикторов и без разделения.

Разделение пациентов на группы происходило следующим образом:

1. *Пол пациента (м/ж)*. Влияние пола пациента на эффективность терапии рГР является активно обсуждаемым в литературе вопросом. Предпринимаются попытки показать, что мальчики достигают лучших показателей конечного роста, чем девочки. Однако объективной оценкой может быть лишь сравнение SDS конечного роста пациента с поправкой на пол.

В нашем исследовании одним из признаков для сравнения независимых групп был пол пациента. В исследовании приняли участие 90 мальчиков (64%) и 51 девочка (36%).

2. *Форма гипопитуитаризма (ИДГР/МДГА)*. Вопрос зависимости КДР и SDS КДР от формы гипопитуитаризма также обсуждаем. В некоторых

исследованиях [9, 10, 12, 13] было показано, что пациенты с МДГА достигают лучших показателей конечного роста, чем дети с ИДГР. В нашей работе проведена оценка эффективности терапии рГР в зависимости от формы заболевания. Группа пациентов с ИДГР состояла из 35 человек (25%), а группа МДГА из 106 человек (75%).

3. *Пубертатный статус на момент диагностики СТГ-дефицита (пуб/допуб).* По данным литературы [9, 16] эффективность терапии рГР зависит от пубертатного статуса пациента на момент диагностики СТГ-дефицита: начало лечения в течение 4-5 лет до начала пубертата приводит к лучшим показателям КДР и SDS КДР, чем более позднее. Пубертатный статус пациентов на момент начала терапии рГР определялся согласно классификации Таннера: допубертатный (114 человек, 81%), пубертатный (26 человек, 19%).

4. *«Костный возраст» на момент диагностики СТГ-дефицита (знач./незнач. отставание).* Известно, что для детей с СТГ-дефицитом характерно замедление костного созревания. При формировании групп пациенты были разделены на детей с отставанием «костного возраста» от паспортного не более чем на 2,0 года (незначительное отставание, 28 человек, 21%) и на детей с отставанием «костного возраста» более, чем на 2,0 года от паспортного (значительное отставание, 105 человек, 79%).

5. *SDS ИФР-1 на момент диагностики СТГ-дефицита ( $< -2,0 SD / > -2,0 SD$ ).* Основываясь на показателе базального уровня ИФР-1, пациенты были разделены на 2 группы: SDS ИФР-1  $< -2,0 SD$  (7 человек, 20%) и SDS ИФР-1  $> -2,0 SD$  (28 детей, 80%).

6. *Регулярность терапии рГР (да/нет).* Регулярность терапии оценивалась путем опроса пациентов и их родителей. Перерыв в лечении препаратами рГР суммарно не более 1 месяца в год оценивался как регулярная терапия, суммарно более 1 месяца – как нерегулярная. Регулярно рГР получали 99 пациентов (30%), нерегулярно 42 человека (30%).

7. *Наличие мутаций в генах, ответственных за эмбриогенез гипофиза (ARNT2, GH1, GHRH, GHRHR, GHSR, GLI2, HESX1, LHX3, LHX4, OTX2, PAX6,*

*POU1F1, PROPI, SHH, SOX2, SOX3*(да/нет). Пациенты, у которых были выявлены мутации хотя бы в одном из генов, ответственных за эмбриогенез гипофиза, были отнесены к группе «да» (26 человек, 37%), пациенты, у которых мутации выявлены не были – к группе «нет» (45 человек, 63%).

8. *SDS генетически прогнозируемого роста (ГПР)* было рассчитано с использованием данных о росте родителей пациента. Расчет проводился при помощи приложения Auxology (Munich Auxology Project, Kromeyer-Hauschild et al., 2001). Данный параметр является важным для оценки эффективности терапии рГР, т.к. показано, что он статически значимо влияет на показатель КДР и SDS КДР [9, 10, 11, 12]. Разделение на группы пациентов осуществлялось следующим образом: SDS ГПР < -2 SD (N=2)/SDS ГПР  $\geq -2,0; \leq +2,0$  SD (N=129).

9. *SDS роста при рождении.* Внутриутробный период развития плода характеризуется самыми высокими темпами роста и в норме составляет 2,5 см/нед. В этот период уровень всех анаболических гормонов высок. Однако основными гормонами, ответственными за рост эмбриона, являются плацентарный лактоген, инсулиноподобные факторы роста (ИФР-1, ИФР-2) и инсулин. Они оказывают влияние подобное анаболическому эффекту гормона роста [107, 108, 109, 110, 111]. Внутриутробная секреция ИФР-1 и ИФР-2 не зависит от уровня СТГ [112]. Это объясняет тот факт, что большинство детей с СТГ-дефицитом и дефицитом тиреоидных гормонов при рождении имеют нормальные показатели длины и массы тела. В нашем исследовании медиана SDS роста при рождении среди пациентов с гипопитуитаризмом составила 0,55 (-0,38; 1,24). Для оценки влияния данного параметра на эффективность терапии рГР все пациенты, в зависимости от степени отставания роста при рождении, были разделены на 3 группы:  $\geq -2,0$  и  $\leq +2,0$  SD (102 человек, 77%)(группа 1); < -2 SD (13 человек, 10%) (группа 2);  $> +2$  SD (17 человек, 13%)(группа 3).

10. *Хронологический возраст на момент начала терапии рГР.* По данным зарубежных исследований средний возраст начала терапии рГР составляет 9,2 года у пациентов с ИДГР (4,9; 12,0) и 7,7 лет у пациентов с МДГА (2,8; 12,2) [9]. Доказано, что чем раньше начата терапия рГР, тем лучших

результатов КДР и SDS КДР достигает пациент [8]. В нашем исследовании медиана возраста на момент начала лечения СТГ-дефицита среди пациентов с ИДГР составила 12,32 года (9,72; 13,72), среди пациентов с МДГА – 9,40 года (6,24; 12,64). Для оценки влияния данного параметра на эффективность лечения пациенты были разделены на группы: дети с ранней диагностикой СТГ-дефицита - до 5,0 лет (22 человека, 16%) - группа 1, с установкой диагноза от 5,0 до 10,0 лет (60 человек, 43%) - группа 2 и поздней диагностикой - старше 10,0 лет (58 человек, 41%) - группа 3.

11. *SDS роста на момент диагностики СТГ-дефицита.* Известно, что для пациентов с СТГ-дефицитом характерно значительное отставание роста на момент диагностики заболевания. По данным зарубежных коллег на момент диагностики гипопитуитаризма SDS роста составляет  $-3,0$  ( $-4,5$ ;  $-2,1$ ) у пациентов с ИДГР и  $-3,8$  ( $-5,8$ ;  $-2,3$ ) у пациентов с МДГА [9]. Описана положительная корреляция между степенью отставания в росте на момент диагностики СТГ-дефицита и эффективностью терапии рГР. В нашем исследовании медиана SDS роста на момент диагностики СТГ-дефицита у пациентов, достигших конечного роста, составила  $-3,39$  ( $-4,16$ ;  $-2,83$ ). Для оценки влияния степени отставания роста на показатель КДР и SDS КДР пациенты были разделены на 3 группы: SDS роста на момент диагностики СТГ-дефицита  $0,0$ ;  $-2,0$  SD (9 человек, 7%) - группа 1,  $-2,0$ ;  $-4,0$  SD (91 ребенок, 65%) - группа 2 и  $-4,0$ ;  $-6,0$  SD (39 человек, 28%) - группа 3.

12. *Степень СТГ-дефицита.* По степени выраженности СТГ-дефицита выделяют тотальную и парциальную формы. В исследованиях зарубежных и российских коллег [9, 11, 14, 23] показана положительная корреляционная связь между степенью СТГ-дефицита и эффективностью терапии рГР. У детей с выраженным СТГ-дефицитом даже минимальное повышение концентрации ИФР-1 приводит к значительному увеличению скорости роста. При относительно сохранной секреции СТГ терапия рГР приводит к менее заметным изменениям. При оценке максимального стимулированного уровня СТГ были выделены пациенты с максимальным стимулированным уровнем СТГ менее  $3,0$  нг/мл (106

человек, 82%) - группа 1, с максимальным стимулированным уровнем СТГ от 3,0 до 7,0 нг/мл (18 человек, 14%) - группа 2 и пациенты с максимально стимулированным уровнем СТГ от 7,0 до 9,9 нг/мл («серая зона», 5 детей, 4%) - группа 3.

13. *Длительность терапии рГР.* Длительность терапии рГР безусловно является важным предиктором эффективности лечения [8, 9, 11]. В зависимости от длительности терапии пациенты были разделены на группу детей, получавших рГР в течение менее 3,0 лет (11 человек, 9%) - группа 1, от 3,0 до 5,0 лет (34 человека, 27%) - группа 2 и более 5,0 лет (81 человек, 64%) - группа 3.

После проведения статистического анализа выявлено, что на показатель КДР оказывает влияние пол пациента: у мальчиков показатель КДР статистически значимо выше, чем у девочек ( $p < 0,001$ ). Однако данный предиктор не влияет на показатель SDS КДР ( $p = 0,524$ ). Показатель SDS КДР зависит от формы заболевания: у пациентов с МДГА данный показатель статистически значимо выше, чем у пациентов с ИДГР ( $p = 0,003$ ). Регулярность лечения рГР оказывает влияние и на показатель КДР и на показатель SDS КДР. При сравнении в группах выявлено, что SDS роста на момент диагностики СТГ-дефицита влияет на эффективность лечения: чем менее выражено отставание в росте, тем лучших показателей КДР и SDS КДР достигают пациенты (см. таблицу 30).

При оценке влияния длительности терапии рГР на показатель КДР и его SDS было показано, что лучших результатов достигают пациенты с длительностью терапии больше 3 лет ( $p < 0,001$  и для показателя КДР, и для SDS КДР) (см. таблицу 30).

**Таблица 30. Характеристика одномерных статистических связей предикторов с моделируемыми откликами (КДР и SDS КДР) (N=141).**

Параметры	КДР	SDS КДР
	p	p
Пол (м/ж)	<b>&lt;0,001</b>	0,524
Форма заболевания (ИДГР/МДГА)	0,431	<b>0,003</b>

Пубертатный статус на момент начала рГР (пуб/допуб)		0,069		0,344	
Отставание КВ на момент диагностики СТГ-дефицита (незнач./знач.)		0,152		0,545	
SDS ИФР-1 на момент диагностики СТГ-дефицита (< -2,0 SD/ >-2,0 SD)		0,725		0,216	
Регулярность терапии (да/нет)		<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>	
Наличие мутаций в генах, ответственных за эмбриогенез гипофиза (да/нет)		0,881		0,501	
SDS ГПР (< -2 SD/ ≥-2,0; ≤+2,0 SD)		0,188		0,419	
SDS роста пациента при рождении					
Сравнение 1 и 2, р		Сравнение 2 и 3, р		Сравнение 1 и 3, р	
КДР	SDS КДР	КДР	SDS КДР	КДР	SDS КДР
0,684	0,499	0,224	0,503	0,161	0,991
Возраст на момент установки СТГ-дефицита, годы					
Сравнение 1 и 2, р		Сравнение 2 и 3, р		Сравнение 1 и 3, р	
КДР	SDS КДР	КДР	SDS КДР	КДР	SDS КДР
0,617	0,463	0,029	0,019	0,246	0,629
Описательная статистика					
		КДР		SDS КДР	
SDS роста на момент диагностики СТГ-дефицита	1 группа (0,0; -2,0 SD)	175,0 (171,1; 177,0)		0,65 (0,12; 1,17)	
	2 группа (-2,0; -4,0)	<b>168,1 (162,0; 174,3)</b>		<b>-0,56 (-1,46; 0,15)</b>	
	3 группа (-4,0; -6,0)	<b>160,6 (156,0; 167,3)</b>		<b>-0,88 (-1,08; -0,67)</b>	

Сравнение групп; метод Манна-Уитни						
		КДР		SDS КДР		
1-2 группы		0,037		<b>0,003</b>		
2-3 группы		<b>&lt;0,001</b>		0,294		
1-3 группы		<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>		
Максимальный стимулированный уровень СТГ, нг/мл						
Сравнение 1 и 2, р		Сравнение 2 и 3, р		Сравнение 1 и 3, р		
КДР	SDS КДР	КДР	SDS КДР	КДР	SDS КДР	
0,651	0,021	0,478	0,433	0,511	0,476	
Описательная статистика						
		КДР		SDS КДР		
Длительность терапии рГР, годы	1 группа (менее 3,0 лет)	157,4 (152,0; 161,0)		-1,70 (-2,09; -1,37)		
	1 группа (от 3,0 до 5,0 лет)	165,0 (158,4; 170,2)		-0,75 (-1,25; -0,29)		
	2 группа (более 5,0 лет)	173,7 (167,3; 177,3)		0,12 (-0,45; 0,65)		
	Сравнение групп; метод Манна-Уитни					
	1-2 группы		<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>	
	2-3 группы		0,011		0,085	
	1-3 группы		<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>	

\* Для анализа бинарных и непрерывных предикторов выполнялось сравнение групп с применением теста Манна-Уитни. Пороговым уровнем статистической значимости после применения поправки Бонферрони считался 0,004. Жирным шрифтом выделены результаты, которые являются статистически значимыми.

Вторым этапом исследования проведена оценка одномерных статистических связей предикторов с моделируемыми откликами без разделения на группы. Использовался аналогичный набор предикторов. Однако статистические связи определялись только в группе пациентов, у которых доступными для оценки были все без исключения предикторы (N=121).

Результаты анализа статистической связи отдельных предикторов с КДР и SDS КДР для 121 полного наблюдения приведены в таблице 31.

**Таблица 31. Характеристика одномерных статистических связей предикторов с моделируемыми откликами (N=121)**

Предикторы	Отклик: КДР		Отклик: SDS КДР	
	Описательная статистика	P*	Описательная статистика	P*
Пол: муж. (N=78), жен. (N=43)	171±7 158±6	<b>&lt;0,001</b>	(-0,50) ±1,10 (-0,60) ±1,01	0,649
Форма гипопитуитаризма: МДГА (N=90), ИДГР (N=31)	167±10 165±7	0,323	-0,38±1,07 -1,01±0,80	0,006
Пубертатный статус на момент диагностики СТГ-дефицита: пуб. (N=23), допуб. (N=98)	164±8 167±9	0,069	-0,76±0,93 -0,49±1,06	0,344
Регулярность терапии: да (N=90), нет (N=31)	170±7 157±6	<b>&lt;0,001</b>	-0,30±1,01 -1,21±0,81	<b>&lt;0,001</b>
Предикторы	Отклик: КДР		Отклик: SDS КДР	
	Коэффициенты корреляции,(r)**	P*	Коэффициенты корреляции,(r)**	P*
SDS роста при рождении	0,105	0,249	0,078	0,392
SDS генетически прогнозируемого роста	0,340	<b>&lt;0,001</b>	0,365	<b>&lt;0,001</b>
Возраст на момент диагностики СТГ-дефицита (лет)	-0,208	0,022	-0,216	0,017
SDS роста при постановке диагноза	0,457	<b>&lt;0,001</b>	0,295	<b>0,001</b>
Костный возраст на	-0,202	0,026	-0,262	<b>0,004</b>

момент диагностики СТГ-дефицита (лет)				
Отношение костного возраста к хронологическому на момент диагностики СТГ-дефицита.	-0,105	0,251	-0,185	0,042
Максимальный стимулированный уровень СТГ, нг/мл	0,127	0,164	-0,016	0,866

\* Для анализа бинарных предикторов выполнялось сравнение групп с применением теста Манна-Уитни, для непрерывных предикторов – корреляционный анализ по Спирмену\*\*. Пороговым уровнем статистической значимости после применения поправки Бонферрони считался 0,005. Жирным шрифтом выделены результаты, которые являются статистически значимыми.

При проведении статистического анализа было показано, что на показатель КДР оказывает влияние пол пациентов (у мальчиков показатель КДР статистически значимо выше, чем у девочек). Однако данный предиктор не оказывает влияние на показатель SDS КДР ( $p=0,649$ ). «Костный возраст» на момент диагностики заболевания оказывает влияние на показатель SDS КДР, однако не выявлена данная взаимосвязь для показателя КДР.

Была получена корреляция между КДР, SDS КДР и следующими предикторами:

- регулярность терапии ( $p<0,001$  и для КДР, и для SDS КДР);
- SDS генетически прогнозируемого роста ( $p<0,001$  и для КДР, и для SDS КДР);
- SDS роста на момент диагностики СТГ-дефицита ( $p<0,001$  и для КДР, и для SDS КДР);

Наборы признаков, статистически значимо связанные с КДР и SDS КДР, несколько различаются. Наличие либо отсутствие таких связей может использоваться в качестве аргументов при формировании наборов предикторов

для построения многофакторных моделей, однако такой подход не является единственным. Другими возможными способами снижения размерности признакового пространства является применение пошаговых процедур множественной линейной регрессии (МЛР) и генетического алгоритма в методе искусственных нейронных сетей (ИНС).

### 6.2 Множественная линейная регрессия (МЛР)

Для построения модели МЛР допускается применение в качестве предикторов лишь количественных признаков. В нашем исследовании были использованы следующие 7 показателей: SDS роста при рождении, SDS генетически прогнозируемого роста, хронологический возраст на момент установки СТГ-дефицита, SDS роста на момент установки СТГ-дефицита, костный возраст на момент установки СТГ-дефицита, коэффициент КВ/ХВ, максимальный стимулированный уровень СТГ. В выборке было 122 наблюдения с отсутствием пропусков в этих признаках, соответственно, модели строились на этих 122 наблюдениях. Разработаны две модели – для прогнозирования КДР и SDS КДР, их характеристики приведены в таблице 32.

**Таблица 32. Характеристики множественных линейных регрессионных моделей (N=122)**

Характеристика	Моделирование КДР	Моделирование SDS КДР
Коэффициенты уравнений регрессии для предикторов:		
SDS роста при рождении	-	-
SDS генетически прогнозируемого роста	2,112	0,313
Возраст на момент установки СТГ-дефицита, годы	-	-
SDS роста на момент установки СТГ-дефицита	3,160	0,268
«Костный возраст» на момент установки СТГ-дефицита, годы	-0,493	-0,082
Коэффициент КВ/ХВ	-	-
Максимальный стимулированный уровень	-	-0,077

СТГ, нг/мл		
Константа	180,5	0,989
Стандартная ошибка	7,79 см	-0,93 SDS
Уровень статистической значимости модели Р	<0,001	0,006
Доля объясняемой дисперсии R <sup>2</sup>	27%	26%

В модели МЛР, рассчитывающей КДР, статистически значимыми параметрами были SDS роста пациента при диагностике СТГ-дефицита, КВ на момент установки СТГ-дефицита и SDS генетически прогнозируемого роста. В модель, прогнозирующую SDS КДР, дополнительно включен максимальный стимулированный уровень СТГ. Остальные 3 предиктора оказались статистически незначимыми. Несмотря на то, что обе модели являются статистически значимыми, они имеют недостаток – низкую долю объясняемой дисперсии.

***Математическая формула для расчета КДР:***

КДР=180,5+ 2,112 x SDS генетически прогнозируемого роста пациента + 3,160 x SDS роста на момент установки СТГ-дефицита - 0,493 x «костный возраст» на момент установки СТГ-дефицита.

***Математическая формула для расчета SDS КДР:***

SDS КДР=0,989 + 0,313 x SDS генетически прогнозируемого роста пациента + 0,268 x SDS роста на момент установки СТГ-дефицита - 0,082 x «костный возраст» на момент установки СТГ-дефицита - 0,077 x максимальный стимулированный уровень СТГ.

### **6.3 Искусственные нейронные сети (ИНС)**

С применением метода ИНС строились также модели прогнозирования КДР и SDS КДР, однако теперь в качестве предикторов использовались и бинарные признаки. Использовались два набора признаков:

- признаки, отобранные встроенным генетическим алгоритмом,
- признаки, имеющие статистически значимую одномерную связь с прогнозируемыми показателями (Таблица 31).

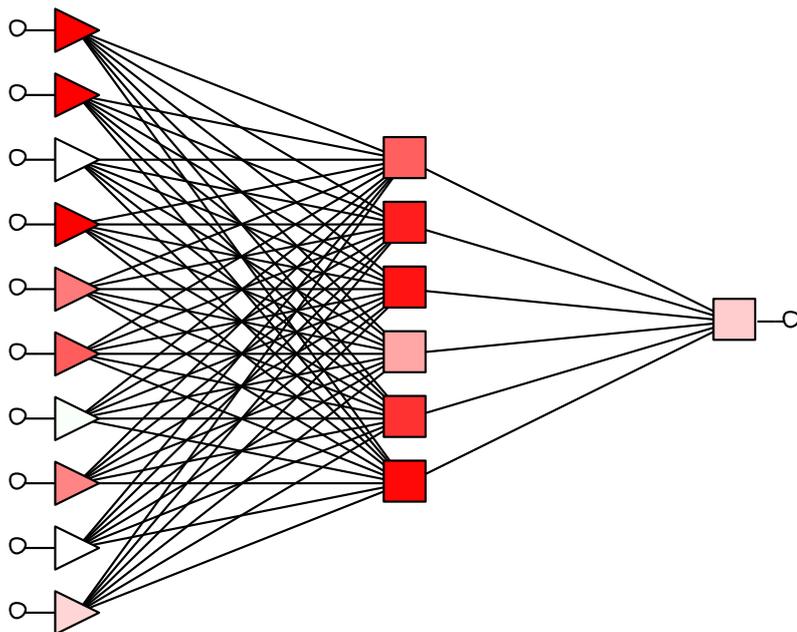
Исходная выборка была случайным образом разделена на обучающую и контрольную в соотношении 7:3 (85 и 36 наблюдения соответственно). Тестовая выборка вынужденно не создавалась в связи с крайне малым количеством полных наблюдений, а также с учетом того, что ошибка на ней обычно приближенно равна таковой на контрольной.

Наилучшие результаты при прогнозировании КДР были получены на моделях многослойного персептрона (рис. 3) при применении полного набора предикторов (Таблица 33). Общая ошибка на лучшей ИНС (МСП 11:15-4-1:1) составила 4,417 см, что представляется неплохим результатом. Однако и в этом случае проявился типичный недостаток ИНС – их переобученность, особенно при малом числе наблюдений: ошибки на контрольных выборках выше ошибок на обучающих выборках либо не согласуются друг с другом.

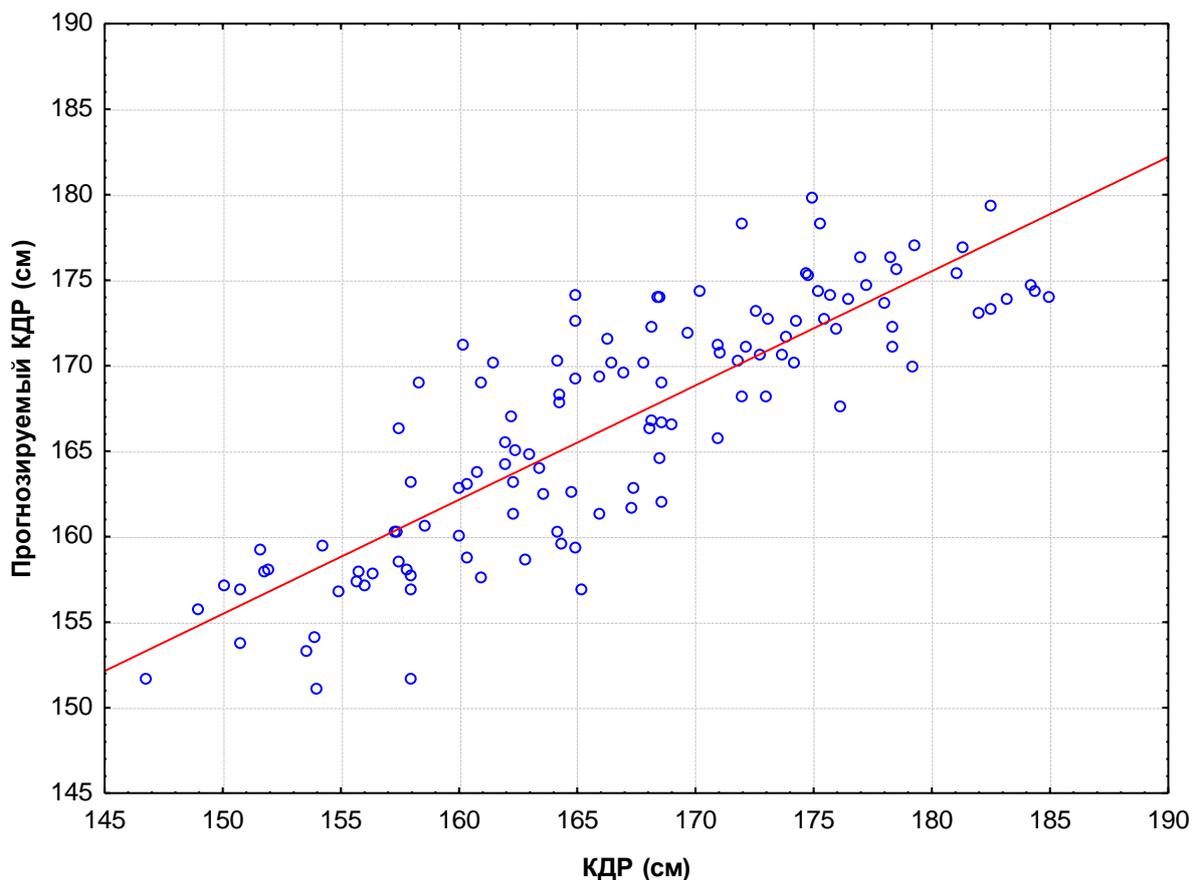
**Таблица 33. Характеристики полученных моделей искусственных нейронных сетей (121 наблюдение).**

Характеристика	Моделирование КДР		Моделирование SDS КДР	
	Полный набор предикторов	Сокращенный набор предикторов	Полный набор предикторов	Сокращенный набор предикторов
Количество предикторов	11	4	11	4
Архитектура сети	МСП (3) 11:15-4-1:1	МСП (3) 4:4-4-1:1	МСП (3) 11:15-9-1:1	МСП (3) 4:4-10-1:1
Среднеквадратическая ошибка (RMSE):				
- все наблюдения,	4,417 см	5,546 см	0,601 SDS	0,823 SDS
- обучающая выборка,	4,129 см	5,495 см	0,404 SDS	0,840 SDS
- контрольная выборка	5,033 см	5,664 см	0,911 SDS	0,784 SDS
Доля объясняемой дисперсии ( $R^2$ ):				
- все наблюдения,	75,9%	62,0%	42,4%	43,7%
- обучающая выборка,	77,6%	60,1%	86,0%	35,7%
- контрольная выборка	72,4%	65,5%	28,0%	59,8%

Коэффициент корреляции				
Спирмена:				
- все наблюдения,	0,873	0,784	0,824	0,577
- обучающая выборка,	0,882	0,766	0,933	0,509
- контрольная выборка	0,823	0,830	0,545	0,709

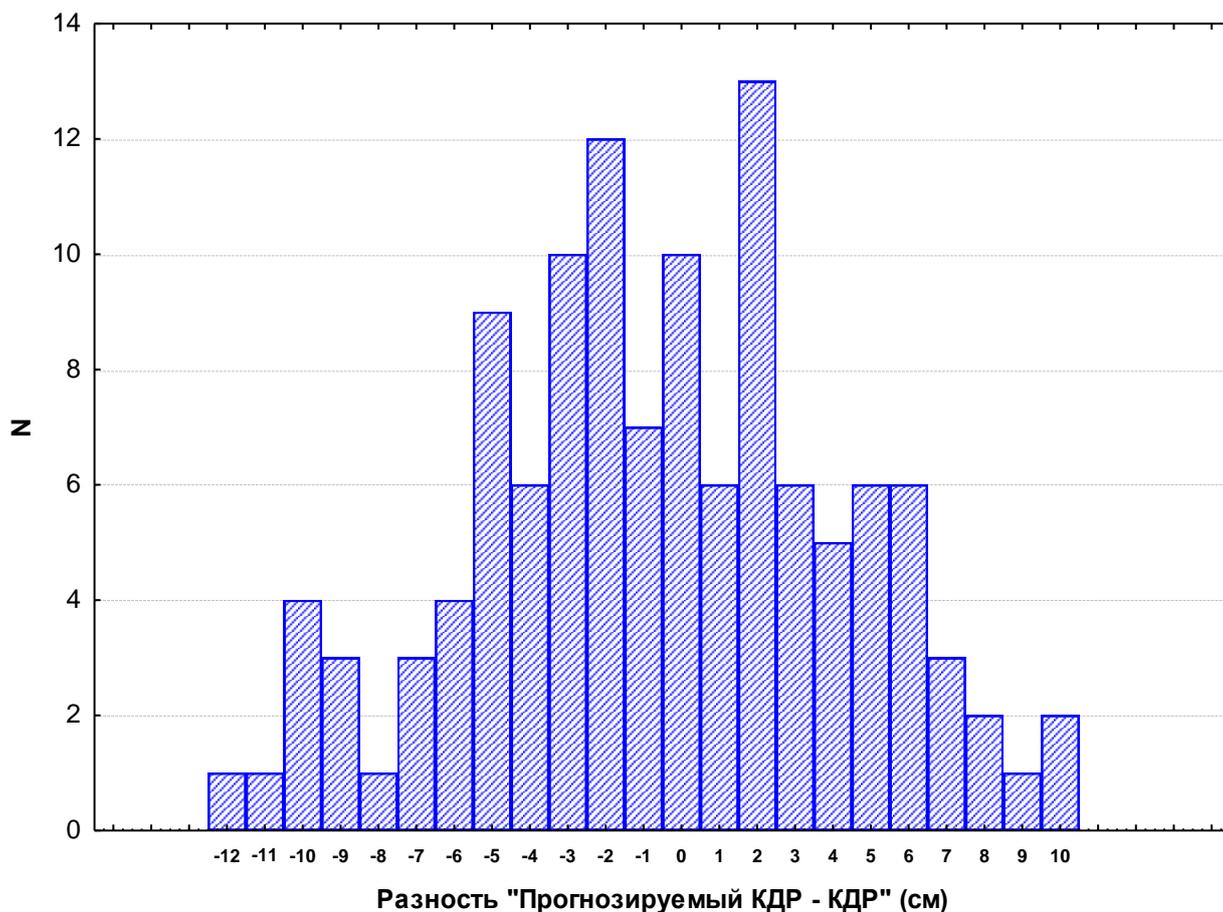


**Рис. 3. Трехслойный персептрон с 10 входными нейронами, 6 нейронами скрытого слоя и 1 выходным нейроном.**



**Рис. 4. Диаграмма рассеяния фактических значений КДР (ось абсцисс) и прогнозируемых с помощью ИНС значений (ось ординат).**

На рис. 4 приведена диаграмма рассеяния фактических и прогнозируемых значений КДР. Видно, что эти значения расположены вблизи линии их совпадения, корреляция этих показателей является сильной ( $R=0,873$ ,  $P<0,001$ , критерий Спирмена). Наблюдения, расположенные над прямой, имеют переоценку КДР моделью, под прямой – недооценку. Гистограмма распределения остатков модели (разностей между прогнозируемыми и фактическими величинами) приведена на рис. 5. Остатки со средним и стандартным отклонением  $(-0,08)+4,44$  нормально распределены ( $P=0,916$ , критерий Шапиро-Уилка).



**Рис. 5. Гистограмма распределения остатков модели ИНС для прогнозирования КДР (разностей между фактическими и прогнозируемыми величинами).**

Модели прогнозирования SDS КДР с помощью ИНС оказались менее эффективными - лучшая из них, построенная по полному набору предикторов, описана в таблице 33. Среднеквадратическая ошибка модели прогнозирования SDS КДР составила 0,601 SDS на общей выборке и 0,404 и 0,911 SDS на обучающей и контрольной выборках соответственно. Доля объясняемой дисперсии оказалась высокой на обучающей выборке, но крайне низкой – на контрольной. Модели, построенные по неполному набору предикторов, также оказались неэффективными.

Возможность прогнозировать КДР - важный инструмент для клинициста. С его помощью можно осуществлять персонализированный подход к терапии рГР пациентов с СТГ-дефицитом: подбирать дозу рГР, рекомендовать тщательное

соблюдение режима и дозировки препарата, оценивать эффективность терапии в различных группах пациентов, наглядно демонстрировать факторы, от которых зависит показатель КДР.

Все предикторы, используемые в наших моделях, удобны для применения практикским врачом-эндокринологом, не требуют труднодоступных исследований и частого динамического наблюдения пациента. Более того, одним из наиболее практически значимых результатов нашего анализа является возможность создания программных продуктов, реализующих разработанные модели, в частности, интернет-калькуляторов.

Основным ограничением исследования является недостаточное число наблюдений. В соответствии с общими правилами многомерного анализа число наблюдений должно быть примерно равно  $2^N$ , где  $N$  – число предикторов. В нашем случае для учета 12 предикторов требовалось бы 4096 наблюдения, в то время как мы имеем всего лишь 121. С этим связана недостаточная эффективность и переобученность полученных моделей, хотя все же методы ИНС позволили получить модель приемлемого качества. На данный момент предпринятые попытки снизить число предикторов не привели к улучшению результатов.

## ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Рост ребенка является одним из основных индикаторов состояния здоровья. Для пациентов отставание в росте от сверстников является тяжелой психологической проблемой и нарушает адаптацию в социуме.

Основным фактором, отвечающим за линейный рост, является соматотропный гормон (СТГ). Помимо ускорения продольного роста костей, СТГ отвечает за развитие внутренних органов и мышечной системы, обладает рядом метаболических эффектов, таких как стимуляция синтеза белка (анаболический эффект), влияние на углеводный и жировой обмен, регуляция фосфорно-кальциевого обмена в кишечнике и водно-солевого обмена в почках. Показано увеличение силы сократимости миокарда под действием СТГ.

В 1950-х годах впервые для лечения СТГ-дефицита стал использоваться гипофизарный гормон роста, полученный экстрактным путем из гипофизов трупов человека. С 1985 г. общепризнанным средством лечения низкорослости, обусловленной СТГ-дефицитом, является рекомбинантный гормон роста (рГР) [96, 113, 114].

Большим достижением современной медицины является то, что, благодаря появившейся возможности регулярно и длительно использовать препараты рГР, удалось полностью компенсировать состояние СТГ-дефицита и резко снизить количество пациентов с низкорослостью во взрослом возрасте. Достижение социально приемлемого для Российской популяции показателя конечного роста (рост мужчин выше 165 см, рост женщин выше 154 см [96,114]) позволяет пациентам полностью адаптироваться в современном обществе, получать желаемое образование и профессию, значительно улучшить качество жизни. При максимально раннем и правильно проводимом лечении препаратами рГР пациенты с соматотропной недостаточностью быстро достигают нормальных показателей роста для данного пола и возраста и ничем не отличаются от здоровых сверстников.

Соматотропная недостаточность является орфанным заболеванием, частота ее составляет 1:6000 – 1:10000 новорожденных [96, 113, 115, 116]. Причины

развития СТГ-дефицита в большинстве своем (60% случаев) остаются не уточненными – идиопатический гипопитуитарный нанизм [31]. Однако, с появлением возможности широкого использования молекулярно-генетических методов исследований, всё чаще выявляются случаи развития гипопитуитаризма вследствие мутаций в генах, ответственных за эмбриогенез гипофиза (*ARNT2*, *GHI*, *GHRH*, *GHRHR*, *GHSR*, *GLI2*, *HESX1*, *LHX3*, *LHX4*, *OTX2*, *PAX6*, *POU1F1*, *PROP1*, *SHH*, *SOX2*, *SOX3* [92, 93]).

Высокая эффективность терапии рГР многократно доказана как при идиопатическом гипопитуитаризме, так и при СТГ-дефиците, обусловленном молекулярно-генетическими причинами. Однако, оценивая показатель конечного достигнутого роста среди поколения детей, длительно и непрерывно получавших терапию рГР, исследователи обратили внимание, что ответ на лечение может значительно различаться. Появилась необходимость идентификации предикторов, способствующих улучшению ростового эффекта на фоне лечения рГР.

Соматотропная недостаточность является хроническим заболеванием, а терапия рГР длительной и дорогостоящей. В связи с этим, особенно актуальными являются работы, отражающие персонифицированный подход к лечению гипопитуитарной карликовости, который способствует оптимизации эффекта и затрат терапии.

Появление целого поколения Российских пациентов длительно, регулярно получавших терапию рГР и достигших конечного роста, позволило проанализировать и оценить результаты данного лечения среди данной когорты пациентов.

В данном исследовании были описаны ауксологические характеристики, геномные и метаболические параметры пациентов, наблюдавшихся в институте детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ в 1978 - 2016 гг. с диагнозом СТГ-дефицит.

Описывая гендерный состав исследуемой группы, обращает на себя внимание то, что большинство обследованных – мальчики (132 человека, 65%) По данным зарубежной литературы СТГ-дефицит действительно чаще диагностируется именно у мальчиков [8, 37, 113]. Однако это, вероятнее всего,

связано с лучшей социальной адаптацией девочек к низкорослости, более толерантным отношением родителей к данной проблеме. Низкий рост девочек воспринимается в обществе терпимее и не вызывает явных опасений, в отличие от аналогичной ситуации у мальчиков. Это приводит к большей настороженности по низкорослости у мальчиков и более раннему обращению к специалистам.

### **7.1 АуКСологические особенности пациентов с различными формами гипопитуитаризма**

В нашем исследовании были описаны ауКСологические характеристики пациентов с гипопитуитаризмом на момент рождения, диагностики заболевания, в первый год лечения рГР и на момент достижения конечного роста. Проведено сравнение данных характеристик у пациентов с ИДГР и МДГА, идиопатическим МДГА и МДГА вследствие мутаций в гене *PROPI*.

При описании пациентов Российской популяции с МДГА и ИДГР было доказано многократно описанное в литературе наблюдение, что пациенты с СТГ-дефицитом при рождении имеют нормальные показатели роста [8, 107, 108]. Это наблюдение объясняется тем фактом, что внутриутробно рост плода в значительной степени зависит от материнского питания и плацентарной функции. Основными гормонами, обуславливающими рост эмбриона, являются плацентарный лактоген и инсулиноподобные факторы роста (ИФР-1, ИФР-2). Известно, что пациенты с резистентностью к ИФР-1 и инсулину рождаются с низким ростом, в отличие от пациентов с СТГ-дефицитом. Внутриутробная секреция ИФР-1 и ИФР-2 не зависит от уровня СТГ. Это еще раз объясняет тот факт, что большинство детей с СТГ-дефицитом и дефицитом тиреоидных гормонов при рождении имеют нормальные показатели длины и массы тела [107, 108, 109, 110, 111].

В нашем исследовании SDS роста при рождении у пациентов с МДГА составил +0,47 (-0,38; 1,18), а у пациентов с ИДГР +0,10 (-1,07; 0,70) ( $p=0,043$ ; тест Манна-Уитни). Большинство пациентов (88% среди группы МДГА и 86% среди детей с ИДГР) были рождены в срок, что также характерно для пациентов с гипопитуитаризмом [116, 117, 118].

Возраст пациента на момент диагностики СТГ-дефицита и степень оссификации зон роста дают важную информацию для прогноза эффективности терапии рГР. Известно, что для пациентов с гипофизарным нанизмом на момент диагностики заболевания характерно значительное (более 2 лет) отставание «костного возраста» от хронологического [8, 96, 114, 117, 119]. В нашем исследовании данное наблюдение было подтверждено как у детей с МДГА, так и у пациентов с ИДГР. «Костный возраст» на момент диагностики СТГ-дефицита составил 6,00 лет (3,00; 8,00) у пациентов с МДГА и 9,00 лет (6,50; 10,50) в группе с ИДГР, а хронологический возраст - 9,40 года (6,24; 12,64) и 12,32 года (9,72; 13,72) соответственно. При статистическом анализе было показано, что и хронологический, и «костный возраст» на момент диагностики дефицита гормона роста статистически значимо ниже у пациентов с МДГА по сравнению с детьми с ИДГР ( $p < 0,001$ ; тест Манна-Уитни). Более ранний возраст диагностики может быть связан с более выраженным отставанием в росте пациентов с МДГА, что вызывает настороженность родителей и участковых специалистов.

Интересным наблюдением стало выявление значительной разницы между возрастом, когда родители впервые обратили внимание на отставание ребенка в росте и возрастом диагностики заболевания (разница составила 6,4 года в группе МДГА и 8,32 года у пациентов с ИДГР). Данный параметр представляется для нас важным. Обязательная ежегодная оценка роста ребенка участковым педиатром, информирование родителей о необходимости контроля антропометрических параметров позволит в более раннем возрасте диагностировать отставание в росте, верифицировать диагноз и улучшать эффективность терапии рГР за счет увеличения продолжительности лечения.

Известно, что степень отставания в росте зависит от формы заболевания. По данным зарубежных исследований, более выраженная степень низкорослости (при оценке SDS роста на момент диагностики СТГ-дефицита) характерна для пациентов с МДГА по сравнению с детьми с ИДГР, хотя значительное отставание в росте на момент диагностики гипофизарного нанизма отмечалось и у пациентов с ИДГР, и у пациентов с МДГА [8, 37, 120, 121]. По данным нашего исследования

медиана SDS роста на момент диагностики СТГ-дефицита у пациентов с МДГА составила: -3,55 (-4,23; -3,00), у пациентов с ИДГР: -2,93 (-3,54; -2,47). Данные исследования согласуются с зарубежными: у пациентов с МДГА отмечался статистически значимо более выраженная степень низкорослости, чем у пациентов с ИДГР ( $p < 0,001$ , тест Манна-Уитни).

«Золотым стандартом» для исключения СТГ-дефицита во всем мире является проведение стандартных фармакологических стимуляционных тестов. Согласно Российскому консенсусу 2005 года, а также международному и национальным консенсусам разных стран, нормальным выбросом СТГ на стимуляции считается выброс выше 10 нг/мл [8, 96, 114]. Тотальный СТГ-дефицит диагностируется при пике выброса менее 7 нг/мл, парциальный СТГ-дефицит – при пике выброса от 7 до 9,9 нг/мл [8, 96, 114, 117, 119]. Выделяют также крайне низкий уровень максимально стимулированного СТГ – менее 3 нг/мл [8, 119]. Описано, что степень выраженности дефицита СТГ связана с формой заболевания. При ИДГР максимально стимулированный уровень гормона роста выше, чем при МДГА [8, 27, 120, 121]. Результаты нашего исследования оказались сопоставимы с данными зарубежных коллег: медиана максимального стимулированного уровня СТГ у пациентов с МДГА составила 0,61 нг/мл (0,20; 1,62) на пробе с клофелином и 0,74 нг/мл (0,20; 1,96) на пробе с инсулином, а у пациентов с ИДГР - 2,9 нг/мл (1,3; 5,7) и 2,7 нг/мл (1,2; 4,6) соответственно. Более низкий уровень выброса СТГ отмечался у пациентов с МДГА ( $p < 0,001$  при сравнении результатов обеих проб; тест Манна-Уитни).

Одним из показателей реакции организма на терапию препаратами рГР является скорость роста в первый год лечения. Отмечается, что в этот период скорость роста не только выше, чем до назначения рГР, но и превышает возрастную норму. По данным литературы, скорость роста в первый год лечения зависит от формы заболевания: у детей с МДГА она более высокая, чем у пациентов с ИДГР [8, 14, 37, 120, 121, 122]. В нашем исследовании данное наблюдение подтвердилось. Медиана SDS скорости роста в первый год терапии

составила 8,23 (5,27; 11,49) в группе МДГА и 5,02 (1,68; 8,41) у пациентов с ИДГР ( $p=0,001$ ; тест Манна-Уитни).

## **7.2 Сравнение ауксологической и клинической картины пациентов при различных формах МДГА**

В течение последних десятилетий расширились возможности молекулярно-генетической диагностики. Выявлены новые гены, играющие роль в эмбриогенезе аденогипофиза. Мутации в данных генах приводят к развитию врожденной соматотропной недостаточности.

Доступность использования методов молекулярной генетики улучшает представление об этиологии и патогенезе данного состояния, открывает новые возможности развития персонализированного подхода к диагностике, тактике лечения и мониторингу пациентов с гипопитуитаризмом.

В настоящее время появилась возможность не только проводить молекулярно-генетический анализ пациентам с подозрением на генетические причины гипофизарного нанизма, но и оценивать эффективность терапии рГР детей с выявленными мутациями в генах, ответственных за развитие СТГ-дефицита.

В нашем исследовании молекулярно-генетический анализ генов, ответственных за эмбриогенез гипофиза был проведен 61 исследуемому (30%, 42 мужчины, 69%) в отделении наследственных эндокринопатий ФГБУ ЭНЦ. Также в анализ были включены архивные данные 10 пациентов (5%, 2 мужчины, 25%), которым генетическое исследование проводилось в лаборатории ДНК-анализа GeNeSIS (г. Лейпциг, Германия, руководитель лаборатории профессор R. Pfaffle) в рамках международного многоцентрового постмаркетингового исследования GeNeSIS.

Одной из задач нашего исследования была оценка спектра мутаций гена *PROPI* в Российской популяции, частоты и возраста возникновения компонентов МДГА, ауксологических характеристик пациентов на момент диагностик заболевания и эффективности лечения рГР в данной группе. Было проведено сравнение ауксологических показателей, клинической картины и эффективности

терапии рГР пациентов с идиопатическим МДГА и МДГА, вследствие мутации гена *PROPI*.

По данным мировых исследований для пациентов с мутациями в гене *PROPI* характерно значительное отставание в росте, связанное с тяжелым дефицитом СТГ [12, 95, 122]. В нашем исследовании на момент диагностики СТГ-дефицита у всех пациентов отмечалась крайне выраженная степень низкорослости. Медиана SDS роста пациентов на момент диагностики заболевания составила:  $-3,77$  ( $-4,46$ ;  $-3,06$ ). Статистически значимых гендерных различий SDS роста получено не было ( $p=0,181$ ; тест Манна-Уитни). Эти результаты согласуются с данными российских и зарубежных коллег [12, 95, 122]. Однако стоит отметить, что возраст диагностики СТГ-дефицита был максимально ранний по сравнению с предыдущими исследованиями - 6,16 года (5,32; 7,56). Возраст диагностики заболевания был несколько выше у девочек - 7,40 года (5,56; 10,72) по сравнению с мальчиками - 5,72 года (4,72; 6,56) однако достоверных гендерных различий получено не было ( $p=0,164$ ; тест Манна-Уитни).

В нашем исследовании проведено сравнение хронологического возраста и степени отставания в росте на момент диагностики СТГ-дефицита у детей с идиопатическим МДГА и МДГА вследствие мутаций в гене *PROPI*. Показано, что хронологический возраст диагностики заболевания ниже у пациентов с мутациями в гене *PROPI* ( $p=0,011$ ; тест Манна-Уитни), а достоверных различий в степени отставания в росте не получено ( $p=0,916$ ; тест Манна-Уитни).

Многokrратно показано, что для пациентов с мутациями в гене *PROPI* характерен тотальный СТГ-дефицит [13, 95, 122]. Однако в 1995 году Parks J.S. с коллегами впервые подняли вопрос о возможности парциального СТГ-дефицита у данных пациентов. Авторами был опубликован семейный случай МДГА, ассоциированного с дефектами гена *PROPI*, где у одного из трех детей с одинаковой мутацией отмечался парциальный СТГ-дефицит [123]. Данный пример является единственным описанием парциального СТГ-дефицита у пациента с мутацией в гене *PROPI*.

В нашей работе у всех детей был выявлен тотальный СТГ-дефицит. Медиана максимального стимулированного уровня СТГ составила 0,50 нг/мл (0,10; 3,30). Эти результаты согласуются с последними опубликованными данными [12, 95, 122]. Тотальный характер СТГ-дефицита при дефектах в гене *PROPI* указывает на необходимость максимально ранней диагностики и своевременной терапии рГР, так как отсроченная диагностика и отсутствие терапии чревато выраженным отставанием в росте. С другой стороны, чем тяжелее дефицит эндогенного гормона роста, тем эффективнее может быть терапия (инициированная в раннем возрасте): у детей с тотальным СТГ-дефицитом даже минимальное повышение уровня ИФР-1 приводит к значительному увеличению скорости роста, тогда как при относительно сохранной секреции СТГ увеличение концентрации ИФР-1 сопровождается менее заметными изменениями [14, 33].

У пациентов с идиопатическим МДГА также наблюдался тотальный СТГ-дефицит. Достоверных различий между пациентами при сравнении максимального стимулированного уровня СТГ не получено ( $p=0,247$ ; тест Манна-Уитни).

Активно изучаемым аспектом является распространенность и возраст возникновения компонентов МДГА среди пациентов с мутациями в гене *PROPI*. Так как белок, кодируемый *PROPI*, регулирует развитие соматотрофов, лактотрофов, тиреотрофов и гонадотрофов, то в случае мутаций этого гена ожидаем дефицит всех гормонов, продуцируемых этими типами клеток.

По данным литературы, у большинства пациентов с мутациями в гене *PROPI*, центральный гипотиреоз является первым проявлением гипопитуитаризма, а возраст начала терапии рГР зачастую совпадает с возрастом назначения тироксина [13, 124]. В нашем исследовании вторичный гипотиреоз (ВГТ) был первым проявлением заболевания или диагностирован одновременно с СТГ-дефицитом у 78% детей (95% ДИ [58%; 91%]). У пациентов, не имевших его на момент диагностики дефицита гормона роста (22%; 95% ДИ [11%; 38%]), центральный гипотиреоз все же развился позднее, и в итоге, на момент

достижения конечного роста, был отмечен у всех 100% обследованных. Медиана возраста диагностики составила 7,40 года (4,32; 10,72).

Распространенность ВГТ среди пациентов с идиопатическим МДГА на момент достижения конечного роста составила 89 % (113 человек, 95% ДИ [84%; 94%]). Медиана возраста диагностики составила 10,64 года (7,48; 13,64). Статистически значимо более поздний возраст диагностики ВГТ выявлен у пациентов с идиопатическим МДГА ( $p=0,016$ ; тест Манна-Уитни).

Фактор *PROPI* имеет важное значение для дифференцировки гонадотрофов в период внутриутробного развития, однако частота встречаемости вторичного гипогонадизма (ВГГ) среди пациентов с мутациями в гене *PROPI* варьирует в широком диапазоне. Степень дефицита гонадотропных гормонов может клинически проявляться от полного отсутствия полового созревания до спонтанного развития пубертата [125]. Данные нашего исследования свидетельствуют о 100% (95% ДИ [87%; 99%]) развитии гипогонадизма при мутациях в гене *PROPI*. Стадия полового созревания на момент достижения пубертатных значений «костного возраста» и у мальчиков и у девочек соответствовала Таннер 1. Признаков спонтанного начала пубертата не наблюдалось ни у одного пациента. После диагностики ВГГ всем пациентам была назначена заместительная терапия половыми стероидами. На момент окончания наблюдения ни один из пациентов не имел потомства.

Среди пациентов с идиопатическим МДГА на момент достижения конечного роста ВГГ выявлен у 70% пациентов (88 человек, 95% ДИ [62%; 77%]). Медиана хронологического возраста диагностики при идиопатическом МДГА составила 16,72 года (15,32; 19,24), у пациентов с мутациями в гене *PROPI* - 16,72 года (14,56; 17,08). Достоверных различий между возрастом диагностики среди пациентов не получено ( $p=0,434$ ; тест Манна-Уитни). «Костный возраст» на момент диагностики ВГГ был несколько меньше у пациентов с идиопатическим МДГА (13,0 лет (12,0; 14,0)), чем у пациентов с мутациями в гене *PROPI* (14,0 лет (13,0; 14,0)), однако статистически значимой разницы не получено ( $p=0,060$ ; тест Манна-Уитни).

Наиболее обсуждаемой является частота распространенности вторичного гипокортицизма (ВГК) среди пациентов с мутациями в гене *PROPI*. В исследовании Pernasetti F. с коллегами [122] при проведении теста с инсулиновой гипогликемией низкие показатели кортизола выявлены у 5 из 6 пациентов старше 40 лет (43, 48, 51, 58 и 67 лет) и только у 1 из 4 пациентов в возрасте от 8 до 20 лет. Все пациенты имели гомозиготную мутацию 301\_302delAG в гене *PROPI*. В 1999 году было опубликовано описание 2 членов семьи из Доминиканской республики с мутацией 301\_302delAG (возраст пациентов 17; 40 лет) [126], а также 5 пациентов с мутацией с.150delA (возраст пациентов 14 - 68 лет) [124], у которых отмечались нормальные уровни базального кортизола. Однако авторами не сообщалось о динамическом наблюдении данных пациентов.

В 1998 году Parks J.S. с коллегами [123] сообщили, что только у одного из трех польских пациентов с мутацией 301\_302delAG в гене *PROPI* отмечался дефицит АКТГ, однако уровни АКТГ и возраст пациентов не сообщались. В исследовании Rosenbloom A. с соавторами [127] у пяти пациентов с мутацией R120C в возрасте 14 - 29 лет были выявлены нормальные показатели базального и стимулированного кортизола (тест с инсулиновой гипогликемией).

В нашем исследовании на момент достижения конечного роста гипокортицизм развился менее чем у 41% (95% ДИ [25%; 58%]) пациентов с мутациями в гене *PROPI* и у 47% (59 человек, 95% ДИ [39%; 55%]) обследованных с идиопатическим МДГА. Медиана возраста диагностики у пациентов с мутациями в гене *PROPI* (9,40 года (9,16; 13,32)) была несколько меньше, чем у пациентов с идиопатическими формами гипопитуитаризма (11,16 года (9,16; 13,40)), однако статистически значимо не отличалась ( $p=0,094$ ; тест Манна-Уитни). Предугадать вероятность развития ВГГ у пациентов как с идиопатическим МДГА, так и с МДГА вследствие мутаций в гене *PROPI* не представляется возможным. Поэтому, учитывая тяжелые и жизнеугрожающие проявления острой надпочечниковой недостаточности, рекомендуется регулярный контроль уровня кортизола, для своевременного назначения заместительной терапии глюкокортикоидами.

В нашем исследовании проведена оценка распространенности гипопролактинемии и несахарного диабета у пациентов с МДГА. При гистологическом, иммуногистохимическом исследовании и флуоресцентной гибридизации *in situ* в некоторых образцах гипофизов мышей Ames с мутациями в гене *PROPI* выявляется небольшое количество не только функционирующих соматотрофов, но и пролактин-иммунореактивных клеток [91]. Низкий уровень пролактина выявлен у всех пациентов с мутациями в гене *PROPI* группы исследования Rosenbloom A.L. с коллегами - 0,8-3,5 нг/мл (норма 3,6 - 12,0) [127].

По данным нашего исследования, базально сниженный уровень пролактина выявлен только у 4 пациентов с МДГА (3%; 95% ДИ [1%; 7%]). Всем им диагностированы мутации в гене *PROPI*. Однако стоит заметить, что данный факт не исключает возможности наличия у остальных исследуемых сниженной стимулированной секреции пролактина. В исследовании Чикулаевой О.А. [12] все пациенты с мутациями в гене *PROPI* продемонстрировали сниженную реакцию пролактина на стимуляцию тиреолибирином (от 170 до 414 мЕд/л), несмотря на нормальный базальный уровень пролактина: от 140 до 280 мЕд/л (норма 90 - 540). В отличие от жизненно важного скрининга гипокортицизма важность оценки уровня пролактина в динамике дискуссионна, так как гипопролактинемия не влияет на качество жизни пациентов и не требует медикаментозного лечения.

Несахарный диабет был диагностирован только у 4 пациентов (3%; 95% ДИ [1; 7%]) с идиопатическим МДГА. Была назначена терапия десмопрессином, в течение периода наблюдения пациенты находились в стадии медикаментозной компенсации.

Оценка характера мутаций в гене *PROPI* представляла особый интерес. Среди наших пациентов наиболее частыми типами мутаций являлись удаление двух пар оснований в кодоне 101 (301-302delAG) и удаление одной пары оснований в кодоне 50 (150delA), что согласуется с результатами предыдущих российских и зарубежных исследований [124, 128, 129]. Данные мутации вызывают сдвиг рамки считывания, что в свою очередь приводит к синтезу укороченного протеина (S109X) с нарушенной функцией [116, 128]. Так как

наиболее часто у пациентов с *PROPI*-обусловленным гипопитуитаризмом обнаруживаются изменения последовательности нуклеотидов в кодонах 101 и 50 (по данным литературы данные изменения встречаются в 97% случаев мутаций в гене *PROPI* [91, 95, 128]), молекулярно-генетический анализ причин гипопитуитаризма должен включать первоначальный скрининг мутаций именно в этих кодонах гена *PROPI*.

### **7.3 Оценка эффективности терапии рГР пациентов с различными формами гипопитуитаризма**

Высокая эффективность терапии рГР пациентов с гипопитуитаризмом показана многократно. Целью нашего исследования было проведение оценки эффективности рГР среди пациентов длительно и регулярно получавших лечение и достигших конечного роста, выявление предикторов, улучшающих показатель конечного роста, а так же сравнение результатов лечения в различных группах. Сравнение эффективности терапии проводилось между пациентами с ИДГР и МДГА, между пациентами с идиопатическими формами МДГА и вызванным мутациями в гене *PROPI*.

Оценка эффекта терапии рГР проводилась при сравнении конечного достигнутого и генетически прогнозируемого роста. Было показано, что в группе пациентов с идиопатическим МДГА, получавших рГР нерегулярно, выявлены различия между SDS конечного роста (-1,59 (-1,90; -1,31)) и SDS генетически прогнозируемого роста (-0,34 (-1,01; 0,12)) ( $p < 0,001$ ; тест Вилкоксона). У регулярно лечившихся пациентов с ИДГР и с МДГА данных различий не получено: SDS конечного роста: -0,99 (-1,35; -0,41) и 0,02 (-0,60; 0,57) соответственно; SDS генетически прогнозируемого роста: -0,05 (-0,70; 0,65) и 0,08 (-0,33; 0,65) соответственно ( $p = 0,087$ ;  $p = 0,376$ ; соответственно; тест Вилкоксона). Для объективности оценки было проведено сравнение SDS генетически прогнозируемого роста между регулярно лечившимися пациентами с ИДГА и МДГА, различия не получены ( $p = 0,331$ ; тест Манна-Уитни).

Различий между показателями SDS конечного достигнутого роста (0,24 (-0,41; 0,88)) и SDS генетически прогнозируемого роста (0,27(-0,03; 0,72)) не получено и у пациентов с мутациями в гене *PROPI* ( $p=0,601$ ; тест Вилкоксона).

При оценке процента пациентов, достигших социально приемлемого роста, было показано, что его достигли 100% детей с МДГА и 88% наблюдаемых с ИДГР, регулярно получавших рГР.

Зафиксированная разность между конечным достигнутым ростом пациента и генетически прогнозируемым составила не более 7 см у 93% наблюдаемых с идиопатическим МДГА, 94% детей с мутациями в гене *PROPI* и у 65 % пациентов с ИДГР.

При сравнении показателя SDS конечного роста пациентов с идиопатическим МДГА и МДГА вследствие мутаций в гене *PROPI* были получены статистически значимые различия в эффективности терапии пациентов этих групп ( $p<0,001$ ; тест Манна-Уитни).

Являясь хроническим заболеванием, СТГ-дефицит требует длительного регулярного введения препаратов рГР. Во многих зарубежных исследованиях было показано, что приверженность пациента к лечению влияет на достижение хорошего ростового ответа на терапию. Однако понимая, что длительность терапии рГР исчисляется годами (в нашем исследовании длительность лечения пациентов с МДГА составила 7,0 лет (5,0; 10,0), детей с ИДГР 5,00 лет (4,0; 7,5)) мы ожидаем, что приверженность к лечению снижается.

До настоящего времени исследователи не могли оценить регулярность терапии рГР и соблюдение режима дозирования объективными способами. Для оценки приверженности ребенка к лечению использовались опросники и контроль использованных ампул от препарата. В нашем исследовании оценка регулярности терапии проводилась при помощи опроса пациента или его родителей с занесением результатов в медицинскую документацию. Суммарно перерыв в лечении препаратами рГР не более 1 месяца в год оценивался как регулярная терапия, более 1 месяца – нет.

Возможность проводить оценку эффективности терапии рГР опираясь на объективные показатели степени комплаентности пациента, позволит более достоверно выявлять предикторы, улучшающие ростовой прогноз.

#### **7.4 Модели прогнозирования конечного роста у пациентов с гипопитуитаризмом**

Важным аспектом является возможность прогнозирования конечного достигнутого роста (КДР). С помощью данного инструмента можно осуществлять персонализированный подход к терапии рГР у пациентов с СТГ-дефицитом: подбирать дозу рГР, рекомендовать тщательное соблюдение режима и дозировки препарата в ситуациях с неблагоприятным ростовым прогнозом, оценивать эффективность терапии в различных группах пациентов, наглядно демонстрировать факторы, от которых зависит показатель КДР.

Первые прогностические модели использовались для прогнозирования скорости роста в первый год терапии рГР. Считается, что именно этот год максимально отражает восприимчивость организма пациента к лечению. Однако, после того как появилась возможность анализировать поколение детей, регулярно и длительно получавших терапию рГР и достигших роста близкого к конечному (до закрытия зон роста), стали появляться модели, прогнозирующие КДР и его SDS [37, 121].

Большинство моделей прогнозирования построены с использованием множественной линейной регрессии (МЛР). Значительным недостатком известных в настоящее время моделей МЛР для прогнозирования SDS конечного роста является низкая доля объясняемой дисперсии и достаточно высокая погрешность вычисления. К тому же в этих моделях используется информация доступная на момент начала терапии рГР, а для расчета конечного достигнутого роста (КДР) детей в зависимости от пубертатного статуса необходимо использовать две разные формулы [37]. Еще одним недостатком моделей МЛР является невозможность использования бинарных предикторов, таких как пол, вид СТГ-дефицита (ИДГР/МДГА), регулярность терапии рГР, пубертатный статус пациентов. Принимая во внимание все негативные стороны моделей МЛР, было

решено оценить возможность использования искусственных нейронных сетей (ИНС), как инструмента для более качественного прогнозирования КДР и SDS КДР.

Первая ИНС модель для прогнозирования эффективности терапии рГР у пациентов с ИДГР была разработана Smuczynska J. с коллегами в 2015 году [8]. Данные авторы продемонстрировали достаточно высокую прогностическую точность созданных моделей для прогнозирования КДР (среднеквадратическая ошибка (СКО) составила 3,8 см, а доля объясняемой дисперсии ( $R^2$ ) 77,7%) и более низкую для моделей прогнозирования SDS КДР (СКО и  $R^2$  составили 0,59 SD и 43,0% соответственно). В качестве входных данных для модели КДР использовались рост на момент начала терапии, «костный возраст», хронологический возраст, пол, рост отца пациента, рост матери пациента, уровень ИФР-1. Для модели SDS КДР: SDS роста на момент начала терапии рГР, скорость роста до начала терапии рГР, коэффициент KB/XB, SDS роста отца пациента, SDS роста матери пациента, SDS ИФР-1.

Одной из наших задач была разработка математических моделей прогнозирования КДР и его SDS у пациентов с СТГ-дефицитом Российской популяции.

В нашем исследовании для моделирования использованы данные 121 пациента, наблюдавшегося в Институте детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ в период с 1978 по 2016 гг. с диагнозом СТГ-дефицит и получавшего рГР от момента установки диагноза до достижения конечного роста. В качестве предикторов моделей использовались 11 признаков - пол, хронологический возраст на момент диагностики СТГ-дефицита, пубертатный статус, форма заболевания, регулярность терапии рГР, SDS роста при рождении, SDS роста на момент диагностики СТГ-дефицита, «костный возраст» на момент диагностики СТГ-дефицита, коэффициент «костный возраст»/хронологический возраст, SDS генетически прогнозируемого роста, максимальный стимулированный уровень СТГ при проведении теста с клофелином.

Одним из главных преимуществ наших моделей, по сравнению с моделью Smuczynska J. с коллегами [8] является возможность использовать их и для пациентов с ИДГР, и для пациентов с МДГА. Ещё одним преимуществом является то, что наши модели оценивают не только пол пациентов, но и их пубертатный статус. Учитывая тот факт, что СТГ-дефицит является хроническим заболеванием и требует длительного лечения, а регулярность этого лечения влияет на его успешность [9, 37, 38], показатель регулярности терапии рГР использовался в нашей модели ИНС для прогнозирования.

Все предикторы, используемые в наших моделях, доступны для применения практикующим врачом-эндокринологом, не требуют труднодоступных исследований и частого наблюдения пациента. Более того, одним из наиболее практически значимых результатов нашего анализа является возможность создания программных продуктов, реализующих разработанные модели, в частности, интернет-калькуляторов.

Основным ограничением исследования является недостаточное число наблюдений. В соответствии с общими правилами многомерного анализа число наблюдений должно быть примерно равно  $2^n$ , где  $n$  – число предикторов. В нашем случае для учета 11 предикторов требовалось бы 2048 наблюдения, в то время как мы имеем всего лишь 121. С этим связана недостаточная эффективность и переобученность полученных моделей, хотя все же методы ИНС позволили получить модель приемлемого качества. Предпринятые попытки снизить число предикторов не привели к улучшению результатов.

ИНС является ценным инструментом для создания эффективных моделей в медицине, в частности, при прогнозировании эффективности терапии рГР у пациентов с СТГ-дефицитом. Лучшая из разработанных моделей продемонстрировала достаточно высокую прогностическую точность при прогнозировании КДР (среднеквадратическая ошибка составила 4,417 см, а доля объясняемой дисперсии 75,9%). Модель для прогнозирования SDS КДР была менее качественной (среднеквадратическая ошибка составила 0,601 SDS, а доля объясняемой дисперсии 42,4%). Использование более крупных баз данных для

моделирования позволит улучшить качество прогнозирования эффективности терапии рГР.

## ВЫВОДЫ

1. Терапия рГР является высокоэффективным средством нормализации линейного роста как у пациентов с идиопатическими формами МДГА и ИДГР, так и у детей с МДГА, вызванным мутациями в гене *PROPI*.
2. Ростовой эффект у детей с гипофизарной карликовостью зависит от регулярности и длительности терапии рГР, генетически прогнозируемого роста, степени отставания в росте и «костного возраста» на момент диагностики СТГ-дефицита. Не зависит от наличия мутаций в генах, ответственных за эмбриогенез гипофиза.
3. У пациентов с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза мутации в гене *PROPI* выявлены у 18% пациентов, в гене *SOX3* – у 4%, в гене *LHX3* у 2% и в гене *ARNT2* у 2%, а у пациентов с изолированным дефицитом гормона роста мутации в гене *GH-1* диагностированы у 2 пациентов. Наиболее частой мутацией в гене *PROPI* оказалась мутация с.301\_302 delAG (89%)
4. У пациентов с идиопатическим множественным дефицитом гормонов аденогипофиза на момент достижения конечного роста в 99% случаев диагностирован вторичный гипотиреоз, в 50% случаев – вторичный гипокортицизм, в 54% случаев – вторичный гипогонадизм. Несахарный диабет выявлен лишь у 4% пациентов. Гипопрولاктиемия не диагностирована ни у одного пациента. У всех пациентов с мутациями в гене *PROPI*, выявлен тотальный СТГ-дефицит. На момент достижения конечного роста в 100% случаев диагностирован вторичный гипотиреоз и вторичный гипогонадизм. Частота вторичного гипокортицизма составила 44%. Гипопрولاктинемия выявлена у 22% пациентов.
5. Разработанные модели прогнозирования, построенные на основе искусственных нейронных сетей, продемонстрировали высокую точность при прогнозировании КДР и более низкую точность при прогнозировании SDS КДР. На основе ИНС разработана свободно доступная программная реализация.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью ранней диагностики компонентов гипопитуитаризма у пациентов с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза необходим контроль уровня св. Т4, кортизола, пролактина, а также оценка объема суточной мочи и ее удельной плотности не реже 1 раза в год. Для детей, достигших пубертатного костного возраста, необходим контроль уровня половых стероидов.
2. В связи с тем, что наиболее частой мутацией в гене *PROP1* оказалась мутация с.301\_302 delAG (89%), представляется целесообразным включить данную мутацию в качестве первого этапа рутинного молекулярно-генетического анализа причин врожденного множественного гипопитуитаризма.
3. Внедрение оценки ауксологических параметров ребенка в рутинную педиатрическую практику позволит своевременно диагностировать СТГ-дефицит, увеличит длительность терапии рГР, улучшит эффект лечения.
4. Разработанные модели прогнозирования, построенные на основе искусственных нейронных сетей доступны для использования по ссылке [http://alfa-endo.ru/page/programmii\\_kalkulyator\\_rascheta\\_konechnogo\\_dostig](http://alfa-endo.ru/page/programmii_kalkulyator_rascheta_konechnogo_dostig)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И. И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В. А. Соматотропная недостаточность. Москва, «Индекс Принт». 1998, 163с.
2. Безлепкина О.Б. Синдром гипофизарной кардиовости у взрослых: диагностика, клиника, медико-социальная реабилитация. Дисс....докт. мед. наук. М., 2004, 131 с.
3. Mortensen H.B. et al. Predicting and monitoring of growth in children with short stature during the first year of growth hormone treatment// Acta Paediatr. Scand. 1991. Vol. 80, №12. P. 1150-1157.
4. Wikland K.A. et al. Validated multivariate models predicting the growth response to GH treatment in individual short children with a broad range in GH secretion capacities// Pediatr. Res. 2000. Vol. 48, №4. P.475-484.
5. Schönau E. et al. A new and accurate prediction model for growth response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency// Eur. J. Endocrinol. 2001. Vol. 144, №1. P. 13-20.
6. Ranke M.B., Martin D.D., Lindberg A. Prediction model of total pubertal growth in idiopathic growth hormone deficiency: analysis of data from KIGS// Horm. Res. 2003. Vol. 60. P.58-59.
7. de Ridder M.A., Stijnen T., Hokken-Koelega A.C. Prediction of adult height in growth-hormone-treated children with growth hormone deficiency// J Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92, № 3. P.925-931.
8. Smyczynska J.et al. Neural network models - a novel tool for predicting the efficacy of growth hormone (GH) therapy in children with short stature// Neuro. Endocrinol. Lett. 2015. Vol. 36, № 4. P. 348-353.
9. Darendeliler F., Lindberg A., Wilton P. Response to Growth Hormone treatment in isolated growth hormone deficiency versus multiple pituitary hormone deficiency// Hormone Research in Paediatrics. 2011. Vol. 76. P. 42–46.

10. Blethen S.L. et al. Adult height in growth hormone (GH)-deficient children treated with biosynthetic GH. The Genentech Growth Study Group// *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82. P. 418–420.
11. Thomas M. et al. Final height in children with idiopathic growth hormone deficiency treated with recombinant human growth hormone: the Belgian experience// *Hormone Research.* 2001. Vol. 55. P. 88–94.
12. Rohayem J. et al. Long-Term Outcomes, Genetics, and Pituitary Morphology in Patients with Isolated Growth Hormone Deficiency and Multiple Pituitary Hormone Deficiencies: A Single-Centre Experience of Four Decades of Growth Hormone Replacement// *Horm. Res. Paediatr.* 2016. Vol. 86, №2. P.106 -116.
13. Чикулаева О.А. Молекулярно-генетические, гормональные и иммунологические особенности врожденной соматотропной недостаточности у детей. Дисс....канд. мед. наук. М., 2005, 97-108 с.
14. Пятушкина Г. А. Полиморфизм гена рецептора гормона роста и эффективность рекомбинантных препаратов гормона роста. Дисс....канд. мед. наук. М., 2007.
15. Hartmann K. et al. Growth hormone treatment adherence in prepubertal and pubertal children with different growth disorders// *Horm. Res. Paediatr.* 2013. Vol. 80, № 1. P. 1-5.
16. Rachmiel M. et al. Final height in children with idiopathic growth hormone deficiency treated with a fixed dose of recombinant growth hormone// *Hormone Research.* 2007. Vol. 68. P. 236–243.
17. Cacciari E. et al. Final height of patient treated for isolated GH deficiency: examination of 83 patients// *Eur. J. Endocrinol.* 1997. Vol. 137. P. 53–60.
18. de Luca F. et al. Final height outcome of growth hormone-deficient patients treated since less than five years of age // *Acta Paediatr.* 1996. Vol. 85. P.1167–1171
19. Westphal O., Lindberg A. Swedish KIGS National Board: Final height in Swedish children with idiopathic growth hormone deficiency enrolled in KIGS treated optimally with growth hormone// *Acta Paediatr.* 2008. Vol 97. P. 1698–1706.

20. Mericq M.V. et al. Near final height in pubertal growth hormone (GH)-deficient patients treated with GH alone or in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analog: results of a prospective, randomized trial// *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85, № 2. P. 569-573.
21. Mauras N. et al. Anastrozole increases predicted adult height of short adolescent males treated with growth hormone: a randomized, placebo-controlled, multicenter trial for one to three years// *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93. P.823-831.
22. Cohen P. et al. Dose-sparing and safety-enhancing effects of an IGF-I-based dosing regimen in short children treated with growth hormone in a 2-year randomized controlled trial: therapeutic and pharmacoeconomic considerations// *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2014. Vol. 81, № 1. P.71–76.
23. Radetti G. et al. Treatment of GH-deficient children with two different GH doses: effect on final height and cost–benefit implications// *European Journal of Endocrinology*. 2003. Vol. 148. P. 515–518.
24. Grumbach M.M., Bin-Abbas B.S., Kaplan S.L. The growth hormone cascade: progress and long-term results of growth hormone treatment in growth hormone deficiency// *Hormone Research*. 1998. Vol. 49. P. 41– 57.
25. Hintz R.L. Final height of growth hormone-treated patients with growth hormone deficiency: the North American experience// *ActaPaediatrica*. 1999. Vol. 88. P. 70–71.
26. Cutfield W. et al. Final height in idiopathic growth hormone deficiency: the KIGS experience// *ActaPaediatrica*. 1999. Vol. 88. P. 72–75.
27. Severi F. Final height in children with growth hormone deficiency// *Hormone Research*. 1995. Vol. 43. P. 138–140.
28. Cacciari E. et al. Final height of patients treated for isolated GH deficiency: examination of 83 patients// *European Journal of Endocrinology*. 1997. Vol. 137. P. 53–60.
29. Blethen S.L. et al. Adult height in growth hormone (GH)-deficient children treated with biosynthetic GH. The Genentech Growth Study Group// *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1997. Vol. 82. P. 418–420.

30. Stanhope R. et al. Management of growth hormone deficiency through puberty// *Acta Paediatrica Scandinavica*. 1991. Vol 372. P. 47–52.
31. Mac Gillivray M.H. et al. Current dosing of growth hormone in children with growth hormone deficiency: how physiologic?// *Pediatrics*. 1998. Vol. 102. P. 527–530.
32. Ciresi A. et al. Reevaluation of the clinical and metabolic behavior of children with isolated growth hormone deficiency during GH treatment according to newly proposed note 39 of the Italian Medicines Agency (AIFA)// *J. Endocrinol. Invest.* 2015. Vol 38, № 12. P. 1301-1307.
33. Fujieda K. et al. Growth response to growth hormone therapy in patients with different degrees of growth hormone deficiency// *Endocr. J.* 1996. Vol. 43. P. 19-25.
34. Hartmann K. et al. Growth hormone treatment adherence in prepubertal and pubertal children with different growth disorders// *Horm. Res. Paediatr.* 2013. Vol. 80, № 1. P.1-5.
35. Niall H. D. et al. Sequence of pituitary and placental lactogenic and growth hormones: evolution from a primordial peptide by gene reduplication// *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1971. Vol. 68, № 4. P. 866-870.
36. Sundstrom M. et al. Crystal structure of an antagonist mutant of human growth hormone, G120R, in complex with its receptor at 2.9 angstrom resolution// *J. Biol. Chem.* 1996. Vol. 271. P. 32197-32203.
37. Rohayem J. et al. Long-Term Outcomes, Genetics, and Pituitary Morphology in Patients with Isolated Growth Hormone Deficiency and Multiple Pituitary Hormone Deficiencies: A Single-Centre Experience of Four Decades of Growth Hormone Replacement// *Horm. Res. Paediatr.* 2016. Vol. 86, № 2. P. 106-116.
38. Lido A.C. et al. Autosomal recessive form of isolated growth hormone deficiency is more frequent than the autosomal dominant form in a Brazilian cohort// *Growth. Horm. IGF Res.* 2014. Vol. 24, № 5. P. 180-186.
39. Kempers M.J. et al. Splice site mutations in GH1 detected in previously (Genetically) undiagnosed families with congenital isolated growth hormone deficiency type II// *Horm. Res. Paediatr.* 2013. Vol. 80, № 6. P. 390-396.

40. Demirbilek H. et al. Familial isolated growth hormone deficiency due to a novel homozygous missense mutation in the growth hormone releasing hormone receptor gene: clinical presentation with hypoglycemia// *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99, № 12. P. 2730-2734.
41. Nagase T. et al. Prediction of the coding sequences of unidentified human genes. VII. The complete sequences of 100 new cDNA clones from brain which can code for large proteins in vitro// *DNA Res.* 1997. Vol. 4. P. 141-150.
42. Webb E. A. et al. ARNT2 mutation causes hypopituitarism, post-natal microcephaly, visual and renal anomalies// *Brain.* 2013. Vol.136. P. 3096-3105.
43. McKee K. K. et al. Molecular analysis of rat pituitary and hypothalamic growth hormone secretagogue receptors// *Molec. Endocr.* 1997. Vol. 11. P. 415-423.
44. Pantel J. et al. Loss of constitutive activity of the growth hormone secretagogue receptor in familial short stature// *J. Clin. Invest.* 2006. Vol. 116, № 3. P. 760-768.
45. Pantel J. et al. Recessive isolated growth hormone deficiency and mutations in the ghrelin receptor// *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 94, № 11. P. 4334-4341.
46. Ruppert, J. M. et al. The GLI-Kruppel family of human genes// *Molec. Cell. Biol.* 1988. Vol. 8. P. 3104-3113.
47. Roessler E. et al. A previously unidentified amino-terminal domain regulates transcriptional activity of wild-type and disease-associated human GLI2// *Hum. Molec. Genet.* 2005. Vol. 14. P. 2181-2188.
48. Roessler E. et al. Loss-of-function mutations in the human GLI2 gene are associated with pituitary anomalies and holoprosencephaly-like features// *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2003. Vol. 100, № 23. P.13424-13429.
49. Hermes E., Mackem S., Mahon K. A. Rpx: a novel anterior-restricted homeobox gene progressively activated in the prechordal plate, anterior neural plate and Rathke's pouch of the mouse embryo// *Development.* 1996. Vol.122. P. 41-52.
50. Dattani M. T. et al. Mutations in the homeobox gene HESX1/Hesx1 associated with septo-optic dysplasia in human and mouse// *Nature Genet.* 1998. Vol. 19. P. 125-133.

51. Zhadanov A.B. et al. Expression pattern of the murine LIM class homeobox gene *Lhx3* in subsets of neural and neuroendocrine tissues// *Dev. Dyn.* 1995. Vol. 202, № 4. P.354-364.
52. Sloop K.W. et al. Differential activation of pituitary hormone genes by human *Lhx3* isoforms with distinct DNA binding properties// *Mol. Endocrinol.* 1999. Vol. 13, № 12. P.2212-2225.
53. Li H. et al. *Gsh-4* encodes a LIM-type homeodomain, is expressed in the developing central nervous system and is required for early postnatal survival// *EMBO J.* 1994. Vol. 13. P. 2876-2885.
54. Machinis K. et al. Syndromic short stature in patients with a germline mutation in the LIM homeobox *LHX4*// *Am. J. Hum. Genet.* 2001. Vol. 69. P. 961-968.
55. Kawamata N. et al. A novel chromosomal translocation  $t(1;14)(q25;q32)$  in pre-B acute lymphoblastic leukemia involves the LIM homeodomain protein gene *Lhx4*// *Oncogene.* 2002. Vol. 21. P. 4983-4991.
56. Simeone A. et al. Nested expression domains of four homeobox genes in developing rostral brain// *Nature.* 1992. Vol. 358. P. 687-690.
57. Dateki S. et al. Heterozygous orthodenticle/homeobox 2 mutations are associated with variable pituitary phenotype// *J. Clin. Endocr. Metab.* 2010. Vol. 95. P. 756-764.
58. Wyatt A. et al. Novel heterozygous *OTX2* mutations and whole gene deletions in anophthalmia, microphthalmia and coloboma// *Hum. Mutat.* 2008. Vol. 29. P. 278-283.
59. Ragge N. K. et al. Heterozygous mutations of *OTX2* cause severe ocular malformations// *Am. J. Hum. Genet.* 2005. Vol. 76. P. 1008-1022.
60. Dateki S. et al. *OTX2* mutation in a patient with anophthalmia, short stature, and partial growth hormone deficiency: functional studies using the *IRBP*, *HESX1*, and *POU1F1* promoters// *J. Clin. Endocr. Metab.* 2008. Vol. 93. P. 3697-3702.
61. Diaczok D. et al. A novel dominant negative mutation of *OTX2* associated with combined pituitary hormone deficiency// *J. Clin. Endocr. Metab.* 2008. Vol. 93. P. 4351-4359.

62. Tajima T. et al. OTX2 loss of function mutation causes anophthalmia and combined pituitary hormone deficiency with a small anterior and ectopic posterior pituitary// *J. Clin. Endocr. Metab.* 2009. Vol. 94. P. 314-319.
63. Henderson R. H. et al. A rare de novo nonsense mutation in OTX2 causes early onset retinal dystrophy and pituitary dysfunction// *Molec. Vision.* 2009. Vol. 15. P. 2442-2447.
64. Dateki S. et al. Heterozygous orthodenticle/homeobox 2 mutations are associated with variable pituitary phenotype// *J. Clin. Endocr. Metab.* 2010. Vol. 95. P. 756-764.
65. Ashkenazi-Hoffnung L. et al. A novel loss-of-function mutation in OTX2 in a patient with anophthalmia and isolated growth hormone deficiency// *Hum. Genet.* 2010. Vol. 127. P. 721-729.
66. Chassaing N. et al. OTX2 mutations contribute to the otocephaly-dysgnathia complex// *J. Med. Genet.* 2012. Vol. 49. P. 373-379.
67. Patat O. et al. Otocephaly-dysgnathia complex: description of four cases and confirmation of the role of OTX2// *Molec. Syndromol.* 2013. Vol. 4. P. 302-305.
68. Vincent A. et al. OTX2 mutations cause autosomal dominant pattern dystrophy of the retinal pigment epithelium// *J. Med. Genet.* 2014. Vol. 51. P. 797-805.
69. Takagi M. et al. Heterozygous defects in PAX6 gene and congenital hypopituitarism// *Eur. J. Endocrinol.* 2015. Vol. 172, № 1. P. 37-45.
70. Guerra-Junior G. et al. Absence of mutations in Pax6 gene in three cases of morning glory syndrome associated with isolated growth hormone deficiency// *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2008. Vol. 52, № 8. P. 1221-1227.
71. Stevanovic M. et al. The cDNA sequence and chromosomal location of the human SOX2 gene// *Mammalian Genome.* 1994. Vol. 5. P. 640-642.
72. Jayakody S. A. et al. SOX2 regulates the hypothalamic-pituitary axis at multiple levels// *J. Clin. Invest.* 2012. Vol. 122, № 10. P.3635-3646.
73. Macchiaroli A. et al. A novel heterozygous SOX2 mutation causing congenital bilateral anophthalmia, hypogonadotrophic hypogonadism and growth hormone deficiency// *Gene.* 2014. Vol.534, №2. P.282-285.

74. Rosolowsky E.T. et al. Marked phenotypic variable expression among brothers with duplication of Xq27.1 involving the SOX3 gene// *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 26. P.2001-2013.
75. Stagi S. et al. A SOX3 (Xq26.3-27.3) duplication in a boy with growth hormone deficiency, ocular dyspraxia, and intellectual disability: a long-term follow-up and literature review// *Hormones (Athens)*. 2014. Vol. 13, № 4. P. 552-560.
76. Bauters M. et al. Evidence for increased SOX3 dosage as a risk factor for X-linked hypopituitarism and neural tube defects// *Am. J. Med. Genet. A.* 2014. Vol. 164A, № 8. P. 1947-1952.
77. Tatsumi K. et al. Cretinism with combined hormone deficiency caused by a mutation in the *PIT1* gene// *Nature Genet.* 1992. Vol.1. P.56-58.
78. Rosenfeld M.G. POW-domain transcription factors: pou-er-ful developmental regulators// *Genes Dev.* 1991. Vol. 5. P. 897-907.
79. Theill L.E. et al. Dissection of functional domains of the pituitary-specific transcription factor GHF-I// *Nature.* 1989. Vol. 342. P. 945-948.
80. Ingraham H.A. et al. The POU-specific domain of PIT-1 is essential for sequence-specific, high affinity DNA binding and DNA-dependent Pit-1-Pit-1 interactions// *Cell.* 1990. Vol. 61. P. 1021-1033.
81. Nelson C., Albert V.R., Elsholtz H.P. et al. Activation of cell-specific expression of rat growth hormone and prolactin genes by a common transcription factor// *Science.* 1988. Vol. 239. P. 1400-1405.
82. Mangalam H.J., Albert V.R., Ingraham H.A. et al. 1 A pituitary POU domain protein, Pit-1, activates both growth hormone and prolactin promoters transcriptionally// *Genes Dev.* 1989. Vol. 3. P. 946-958.
83. Simmons D.M. et al. Pituitary cell phenotypes involve cell-specific Pit-1 mRNA translation and synergistic interactions with other classes of transcription factors// *Genes Dev.* 1990. Vol. 4. P. 695-711
84. Wit J. M. et al. Total deficiency of growth hormone and prolactin, and partial deficiency of thyroid stimulating hormone in two Dutch families: a new variant of hereditary pituitary deficiency// *Hormone Reserch.* 1989. Vol. 32. P. 170-177.

85. Snabboon T. et al. A novel germline mutation, IVS4+1G>A, of the POU1F1 gene underlying combined pituitary hormone deficiency// *Hormone Research*. 2008. Vol. 69. P. 60–64.
86. Carlomagno Y. et al. A novel recessive splicing mutation in the POU1F1 gene causing combined pituitary hormone deficiency// *Journal of Endocrinological Investigation*. 2009. Vol. 32, P. 653–658.
87. Miyata I. et al. Identification and functional analysis of the novel S179R POU1F1 mutation associated with combined pituitary hormone deficiency// *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006. Vol. 91. P. 4981–4987.
88. Hendriks-Stegeman B.I. et al. Combined pituitary hormone deficiency caused by compound heterozygosity for two novel mutations in the POU domain of the Pit1/POU1F1 gene// *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001. Vol. 86. P. 1545–1550.
89. James P. G. et al. Novel mutations within the POU1F1 gene associated with variable combined pituitary hormone deficiency// *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90, №8. P.4762-4770.
90. Sornson M. W. et al. Pituitary lineage determination by the Prophet of Pit-1 homeodomain factor defective in Ames dwarfism// *Nature*. 1996. Vol. 384. P. 327-333.
91. Duquesnoy P. et al. Human Prop-1: cloning, mapping, genomic structure: mutations in familial combined pituitary hormone deficiency// *FEBS Letters*. 1998. Vol. 437. P. 216-220.
92. Pfaffle R., Blum W. F. Understanding the genetics of growth hormone deficiency. A reference guide. 2000. P. 49-54.
93. Dattani M.T. Growth hormone deficiency and combined pituitary hormone deficiency: does the genotype matter?// *Clinical Endocrinology*. 2005. Vol. 63, №2. P. 121-130.
94. Lee J.K. et al. Long-term growth hormone therapy in adulthood results in significant linear growth in siblings with a *PROP-1* gene mutation// *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89, №10. P.4850-4856.

95. Lebl J. et al. Auxological and endocrine phenotype in a population-based cohort of patients with *PROPI* gene defects// Eur. J. Endocrinol. 2005. Vol. 153, №3. P. 389-396.
96. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению низкорослости у детей и подростков. «Эндокринологические аспекты в педиатрии». Москва. 2013. 4-20.
97. Vance M.L., Mauras N. Growth hormone therapy in adults and children// N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 341. P. 1206–1216.
98. Xue Y. et al. An examination of the effects of different doses of recombinant human growth hormone on children with growth hormone deficiency// Exp. Ther. Med. 2016. Vol. 11, №5. P. 1647-1652.
99. Jeong H.R. et al. Comparative Study of Growth Hormone Treatment in Children with Idiopathic Short Stature and Growth Hormone Deficiency// Curr. Drug Metab. 2015. Vol. 16, №10. P. 940-946.
100. Tanaka T. International Comparison of Adult Height in Children with Growth Hormone Deficiency and Limitations of Growth Hormone Treatment in Japan// Pediatr. Endocrinol. Rev. 2017. Vol. 14. P. 216-221.
101. Тарасова И.С. Железодефицитная анемия у детей и подростков. Вопросы современной педиатрии. 2011. 10(2): с. 40-48.
102. Tanner J.M., Whitehouse R. Arch. Dis. Childh. 1976. Vol.51. P.170- 179.
103. Lofqvist C. et al. Reference values for IGF-I throughout childhood and adolescence: A model that accounts simultaneously for the effect of gender, age, and puberty// J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86, №12. P.5870-5876
104. Greulich W.W., Pyle S.I. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and Avrist- 2nd ed.Stanford, 1959.
105. В.В. Юрьев. Непосредственное обследование ребенка. Санкт-Петербург. 2007. с. 46-48.
106. Витебская А. В. Современные тенденции в диагностике и терапии идиопатической низкорослости. Проблемы эндокринологии. 2007. №1. С. 46-53.

107. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы: пер. с английского // Москва.1989. С 340.
108. Дедов И. И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринологии. Москва. Медицина, 2000. С. 632.
109. Carroll P.V. et al. Combined growth hormone/insulin-like growth factor I in addition to glutamine-supplemented TPN results in net protein anabolism in critical illness// *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 286, №1. P. 151-157.
110. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton// *Endocr. Rev.* 2008. Vol. 29, №5. P.535-559.
111. Veldhuis J.D., Keenan D.M. Model-based evaluation of growth hormone secretion// *Methods Enzymol.* 2012. Vol. 514. P. 231-248.
112. Kelberman D. et al. Genetic regulation of pituitary gland development in human and mouse// *Endocr Rev.* 2009. Vol. 30, №7. P. 790-829.
113. Brütt A.L. et al. Assessment of Health-Related Quality of Life and Patient Satisfaction in Children and, Adolescents with Growth Hormone Deficiency or Idiopathic Short Stature — Part 1: A Critical Evaluation of Available Tools// *Horm. Res.* 2009. Vol. 72. P. 65-73
114. Петеркова В.А., Фофанова О.В., Тюльпаков А.Н. «Диагностика и лечение соматотропной недостаточности у детей». Национальный Консенсус. 2005. С.1-3.
115. Безлепкина О.Б. Синдром гипофизарной карликовости у взрослых: диагностика, клиника, медико-социальная реабилитация. Дисс....док. мед. наук. М. 1997. 230 с.
116. Cogan J.D. et al. The PROP1 2- base pair deletion is a common cause of combined pituitary hormone deficiency// *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1998. Vol. 83. P. 3346-3349.
117. Haim-Pinhas H. et al. Growth, development, puberty and adult height of patients with congenital multiple pituitary hormone deficiencies// *Growth Horm. IGF Res.* 2016. Vol. 27. P. 46-52.
118. Sara V.R., Carlsson-Skwirut C. The biosynthesis of somatomedins and their role in the fetus// *Acta Endocrinologica Supplement,* 1986. Vol. 279. P. 82–85.

119. Smuel K. et al. Growth, development, puberty and adult height before and during treatment in children with congenital isolated growth hormone deficiency// *Growth Horm. IGF Res.* 2015. Vol. 25, №4. P. 182-188.
120. Vuralli D. et al. Clinical and laboratory parameters predicting a requirement for the reevaluation of growth hormone status during growth hormone treatment: Retesting early in the course of GH treatment// *Growth Horm. IGF Res.* 2017. Vol. 10, №34. P. 31-37.
121. Straetemans S. et al. Reference curve for the first-year growth response to growth hormone treatment in prepubertal children with idiopathic growth hormone deficiency: validation of the KIGS first-year growth response curve using the Belgian Register for the Study of Growth and Puberty Problems// *Horm. Res. Paediatr.* 2014. Vol. 81, №5. P.343-349.
122. Pernasetti F. et al. Impaired adrenocorticotropin-adrenal axis in combined pituitary hormone deficiency caused by a two-base pair deletion (301-302delAG) in the prophet of Pit-1 gene// *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2000. Vol. 85, №1. P. 390-397.
123. Parks J.S. et al. Familial hypopituitarism with large sellaturcica// *New England Journal of Medicine.* 1978. Vol. 298. P. 698–702.
124. Deladoey J. et al. ‘Hot spot’ in the PROP1 gene responsible for combined pituitary hormone deficiency// *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1999. Vol. 84. P.1645-1650.
125. Phelps C.J., Hurley D.L. Pituitary hormones as neurotrophic factors: update on hypothalamic differentiation in genetic models of altered feedback// *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.* 1999. Vol. 222. P. 39–58.
126. Mendonca B.B. et al. Longitudinal hormonal and pituitary imaging changes in two females with combined pituitary hormone deficiency due to deletion of A301, G302 in the PROP1 gene// *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1999. Vol. 84. P. 942–945.

127. Rosenbloom A.L et al. Clinical and biochemical phenotype of familial anterior hypopituitarism from mutation of the PROP1 gene// *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999. Vol. 84, №1. P. 50-57.
128. Fofanova O.V. et al. A mutational hot spot in the PROP-1 gene in Russian children with combined pituitary hormone deficiency// *Pituitary*. 1998. Vol. 1. P. 45-49
129. Bottner A. et al. PROP1 mutations cause progressive deterioration of anterior pituitary function including adrenal insufficiency: a longitudinal analysis// *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004. Vol. 89. P.5256-5265.