

На правах рукописи

**ГАВРИЛОВА Анна Евгеньевна**

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

14.01.02 - эндокринология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Москва - 2017 год**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении  
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(Директор – академик И. И. Дедов)

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

**Официальные оппоненты:** **Башнина Елена Борисовна,**  
доктор медицинских наук,  
профессор кафедры эндокринологии  
ФГБУ ВО "Северо-Западный государственный  
медицинский университет им. И.И. Мечникова"  
Минздрава России.

**Малиевский Олег Артурович,**  
доктор медицинских наук,  
профессор кафедры госпитальной педиатрии  
ФГБОУ ВО "Башкирский Государственный  
медицинский университет"  
Минздрава России.

**Ведущая организация:** **Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
образования Саратовский государственный  
медицинский университет имени В.И. Разумовского  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации.**

Защита диссертации состоится « » года в часов на заседании  
диссертационного совета в ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России по адресу:  
117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ  
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»  
Минздрава России

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 года

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

Суркова Елена Викторовна

## **1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **1.1. Актуальность темы исследования**

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 тотальную и парциальную формы. Встречается изолированный СТГ-дефицит или 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 (рГР), получаемый методом рекомбинантной ДНК.

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

Основной целью терапии является нормализация темпов роста и физического развития в период детства, а также 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 хорошие 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 костного созревания на момент начала терапии, рост родителей пациента, наличие молекулярно-генетических дефектов и др.

Возможность анализировать показатель конечного достигнутого роста пациентов, длительно и регулярно получавших 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 персонализированного 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.

### **1.2.Цель исследования**

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

### **1.3.Задачи исследования**

1. Сравнить эффективность лечения рекомбинантными препаратами гормона роста у детей при различных формах гипофизарной карликовости.
2. Оценить влияние ауксологических, молекулярно-генетических и метаболических маркеров на эффективность терапии рГР.
3. С помощью метода высокоэффективного параллельного секвенирования провести анализ генов, ответственных за СТГ-дефицит, описать спектр мутаций и оценить эффективность терапии рГР среди пациентов с генетическими формами гипофизарной карликовости.
4. 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 с СТГ-дефицитом Российской популяции.

### **1.4.Научная новизна исследования**

Представленная работа позволила оценить влияние ауксологических молекулярно-генетических и гормональных факторов на эффективность терапии рГР; оценить распространенность генетических форм гипофизарной карликовости среди пациентов Российской популяции. Впервые в России методом высокоэффективного параллельного секвенирования 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*). Использована разработанная в отделении наследственных эндокринопатий ФГБУ ЭНЦ панель праймеров Custom Ampliseq\_HP (гипопитуитаризм).

Проведена оценка влияния ауксологических, гормональных и молекулярно-генетических маркеров на эффективность терапии рГР. Создан математический

калькулятор, позволяющий прогнозировать конечный рост пациентов с СТГ-дефицитом Российской популяции.

### **1.5. 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 аутоиммунных, гормональных и молекулярно-генетических маркеров на показатель конечного достигнутого пациентами роста позволит разработать и внедрить в практику эффективные протоколы персонализированного подхода к терапии рГР.

### **1.6. 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*, 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.

### **1.7. Внедрение в практику**

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

### **1.8. Апробация работы**

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

Результаты работы 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).

### **1.9. Структура и объем работы**

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

Работа изложена на 149 листах машинописного текста, иллюстративный материал представлен 6 рисунками и 31 таблицей. Список литературы включает 129 названий.

## **2. ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### ***2.1. Материалы и методы исследования.***

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).

Критерии включения в исследуемую группу были: 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» больше 16 лет у мальчиков и больше 14 лет у девочек; скорость роста менее 2 см в год на фоне терапии рГР, что свидетельствовало о достижении конечного роста.

Критерии исключения были: хронологический возраст младше 16 лет и/или «костный возраст» менее 16 лет у мальчиков и менее 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.

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.

Критериями эффективности терапии рГР были: достижение пациентом социально приемлемого для Российской популяции роста; 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 достоверным показателем конечного достигнутого роста.

Дополнительно были использованы модели множественной линейной регрессии (МРЛ) и искусственных нейронных сетей (ИНС). Данные модели строились на основании 122 наблюдений (78 мужчины, 64%) с отсутствием пропусков данных во всех выбранных для оценки предикторах.

## **2.2. Методы исследования**

Оценка физического развития осуществлялась на основании анализа показателей антропометрических данных пациента – роста и массы тела. Рост измерялся при помощи механического ростомера Харпендера (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  $\pm 2SD$ ), 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). 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.

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 инсулином. Исследование крови проводилось в утренние часы натощак. 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 ИФР-1 проводилось в утренние часы натощак. Расчет 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 С., 2001.

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 проводилось на автоматическом иммунохемилюминисцентном анализаторе ARCHITECT i2000sr (ABBOTT). Критерием диагностики центрального гипотиреоза являлся сниженный уровень св. Т4, при сниженном, нормальном или умеренно повышенном уровне базального ТТГ.

Вторичный гипогонадизм (ВГГ) диагностировался при хронологическом возрасте старше 14 лет, «костном возрасте», характерном для начала пубертата (13 лет у мальчиков и 12 лет у девочек) (N=43) и отсутствии признаков полового развития (Таннер 1) на основании крайне низких базальных показателей ЛГ, ФСГ, эстрадиола у девочек и тестостерона у мальчиков или результатов стимуляционной пробы с гонадолиберином (ЛГ-РГ). Гонадолиберин (Диферелин, Diphereline, Ipsen, Франция) вводился однократно п/к в дозе 0,1 мг. Исследование крови для определения уровня ЛГ и ФСГ проводилось до введения препарата, через 1 час и 4 часа после введения препарата. Определение половых стероидов проведено на автоматическом иммунохимическом анализаторе Vitros 3600 (Ortho-Clinical Diagnostics (Johnson & Johnson company), методом усиленной электрохемилюминисценции.

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 пролактина исследовался в утренние часы натощак при помощи автоматического иммунохимического анализатора Vitros 3600 (Ortho-Clinical Diagnostics (Johnson & Johnson company)), методом усиленной электрохемилюминисценции.

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*, *HESXI*, *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 Anovar (версия 2014 Nov 12).

Помимо этого, в анализ были включены 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.

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. Применялись 2 класса методов математического моделирования – пошаговая множественная линейная регрессия (МЛР) и искусственные нейронные сети (ИНС). В обоих случаях откликом служили непрерывные признаки - КР и SDS КР. Для оценки качества модели использовались среднеквадратическая ошибка модели, коэффициент детерминации, коэффициенты корреляции наблюдаемых и прогнозируемых величин.

## **3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **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) и других тропных гормонов. В структуре СТГ-дефицита, вызванного гипопитуитаризмом, на долю МДГА приходится от 63 до 75 %.

Несмотря на нормальные показатели SDS роста при рождении (0,47 (-0,38; 1,18)(N=119)), у пациентов с МДГА уже в первый год жизни отмечалось замедление темпов роста и при оценке роста в 1 год жизни выявлялось значительное отставание (SDS роста в 1 год жизни -2,12 (-2,79; -0,67) (N=28)).

На момент диагностики СТГ-дефицита у всех пациентов с МДГА отмечалось выраженное отставание в росте (SDS: -3,55 (-4,23; -3,00) (N=122)).

Одним из важных показателей биологической зрелости ребёнка является соотношение костного возраста к хронологическому (коэффициент КВ/ХВ), который у здоровых детей составляет не менее 0,95. У пациентов с МДГА данный коэффициент был значительно снижен и составил 0,54 (0,42; 0,66).

Медиана максимального уровня СТГ при проведении теста с клофелином у пациентов с МДГА составила 0,61 нг/мл (0,2; 1,62), на пробе с инсулиновой гипогликемией - 0,65 нг/мл (0,2; 1,68), что говорит о преобладании у пациентов с МДГА данной выборки тотального СТГ-дефицита.

На момент диагностики гипопитуитаризма наиболее часто встречалось сочетание СТГ-дефицита с вторичным гипотиреозом (ВГТ)(32%; 35человек). У 7,4% пациентов (N=8) вторичный гипотиреоз был первым проявлением МДГА, у 25 % детей (N=27) он был установлен одновременно с диагнозом СТГ-дефицит. Все пациенты получали терапию левотироксином с регулярной коррекцией дозы. На момент окончания наблюдения ВГТ был выявлен у 99% пациентов (N=87).

Вторичный гипокортицизм (ВГК), как первое проявление гипопитуитаризма, был выявлен только у одного ребенка (1%), одновременно с СТГ-дефицитом установлен 15 пациентам (14%), на момент окончания наблюдения диагностирован у 44 человек (50%). 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 составил-170 и 240 нмоль/л). 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 вторичный гипогонадизм (ВГГ) (1%). Хронологический 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%).

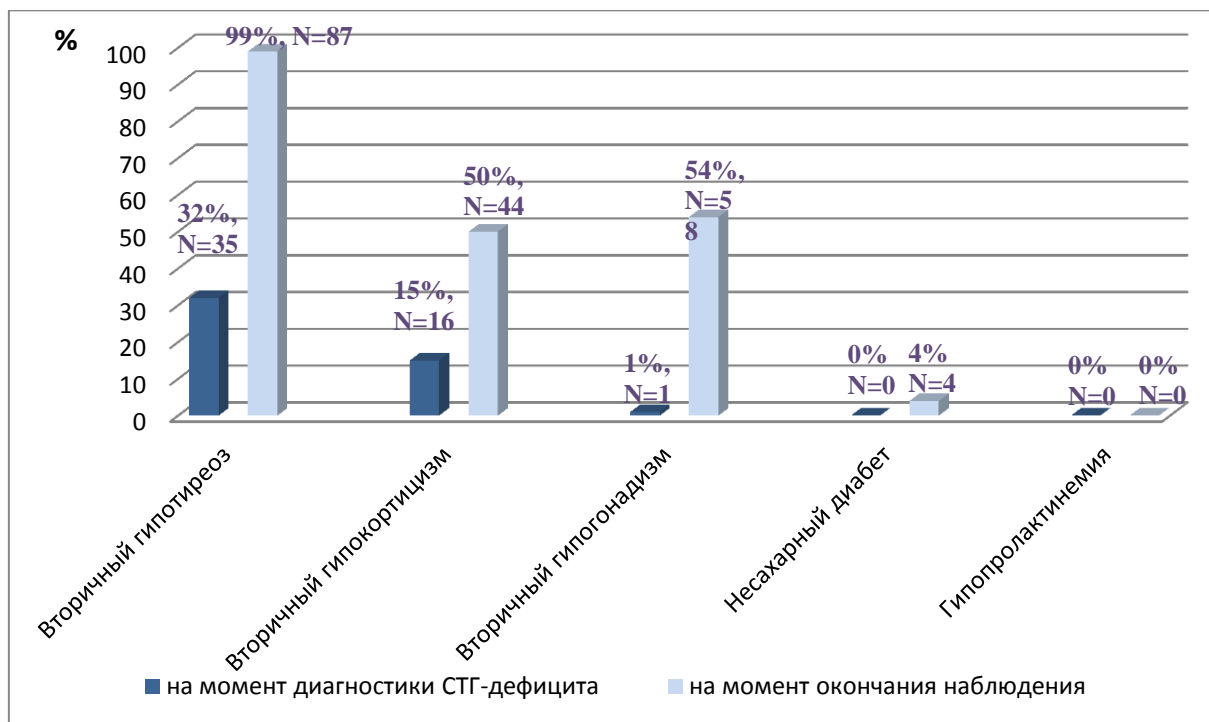
Самыми редкими компонентами гипопитуитаризма среди пациентов с врожденным МДГА оказались гипопролактинемия (ГП) и несахарный диабет (НД).

Ни у одного пациента с идиопатическим МДГА не выявлена ГП.

НД встретился у 4 пациентов группы с идиопатическим МДГА (4%) (50% мужчины, N=2).

Пациенты получали терапию десмопрессином и были компенсированы в течение всего периода наблюдения.

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



**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)).**

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), SDS скорости роста – +8,23 (5,27; 11,49). Все пациенты продемонстрировали «хороший» ответ на назначенную терапию.

### 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 %.

Антропометрические показатели при рождении пациентов с ИДГР оценивались в зависимости от срока гестации. Большинство детей были рождены доношенными: на 38-42 неделе гестации был рожден 61 ребенок (86%) и только 11 детей (14%) – на сроке 34-37 недель. На момент рождения SDS роста всех пациентов, в том числе недоношенных, был нормальным (0,10 (-1,07;0,70) (N=65)) для срока гестации.

Анализ антропометрических показателей на момент диагностики СТГ-дефицита показал, что для пациентов с ИДГР характерно выраженное отставание в росте (SDS: -2,93 (-3,54;-2,47) (N=74)).

Коэффициент КВ/ХВ оказался ниже у пациентов с ИДГР по сравнению со здоровыми детьми российской популяции (0,71 (0,61;0,79) (N=67)) (норма более 0,95).

При проведении теста с клофелином, медиана максимального уровня СТГ составила 2,9 нг/мл (1,3; 5,7), на пробе с инсулиновой гипогликемией - 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.

Скорость роста в первый год терапии была оценена у всех пациентов с ИДГР. Через год после назначения рГР медиана SDS скорости роста составила +5,02 (1,68; 8,41). Все пациенты продемонстрировали положительный ответ на проводимое лечение.

При сравнении ауксологических показателей пациентов с ИДГР и МДГА было показано, что рост при рождении выше 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).

### **3.3. Клинические и молекулярно-генетические особенности пациентов с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза.**

Для проведения генетического обследования в отделении наследственных эндокринопатий ФГБУ ЭНЦ были отобраны ДНК 55 пациентов с МДГА. Мутации в гене *PROPI* были выявлены у 10 человек (18%; 60% мальчики, N=6). У двух пациентов была определена 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 не известна. Клиническая картина пациентов с неописанными ранее мутациями представляла только наличие гипопитуитаризма. Стигмы дисэмбриогенеза, фенотипические особенности 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*, *HESX1*, *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.

На момент диагностики СТГ-дефицита медиана хронологического возраста пациентов с мутациями в гене *PROPI* составила 7,32 года (5,40; 9,40), SDS роста: -3,77 (-4,46; -3,06), медиана максимального стимулированного уровня СТГ - 0,36 нг/мл (0,10; 1,36).

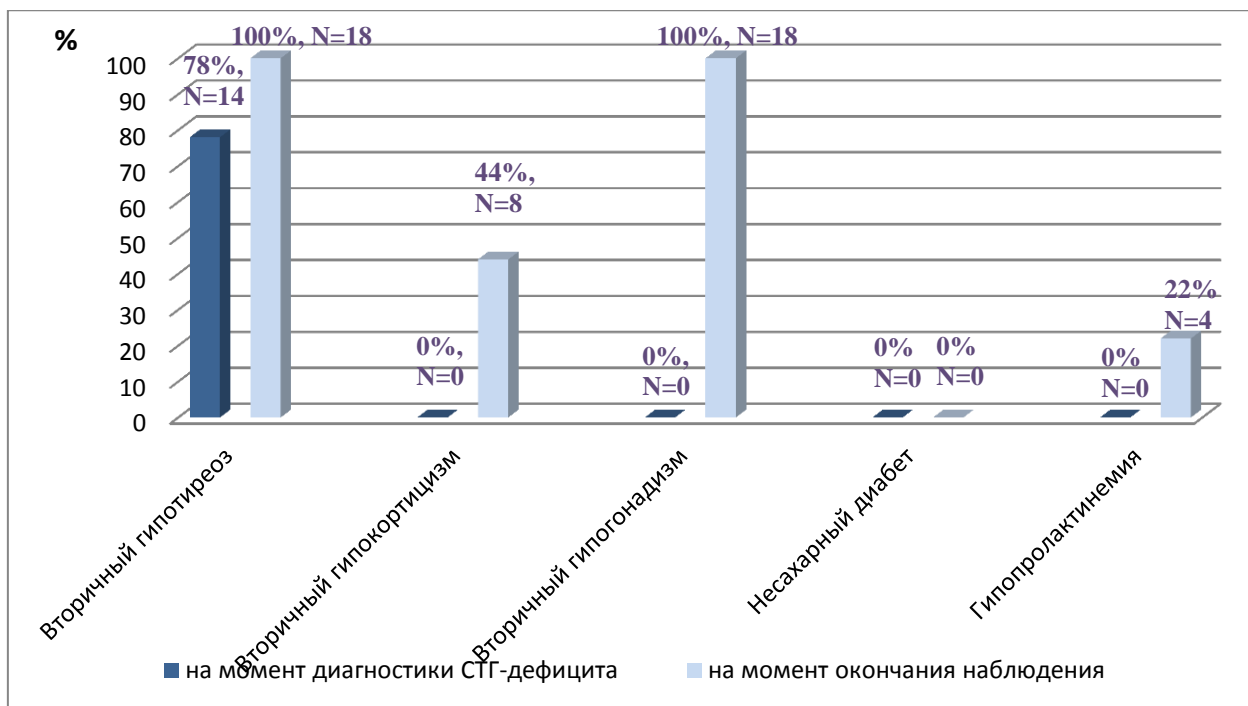
В первый год терапии рГР был отмечен выраженный ростовой эффект: SDS скорости роста составил 15,01 (12,91; 17,01).

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. На момент окончания наблюдения ВГТ был выявлен у 100% пациентов с мутациями в гене *PROPI* (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 ВГТ был установлен на основании низких базальных уровней ЛГ, ФСГ, тестостерона у мальчиков и эстрадиола у девочек.

ВГК на момент диагностики СТГ-дефицита не был выявлен ни у одного пациента группы, на момент окончания наблюдения - у 8 человек (44,4%).

На момент диагностики СТГ-дефицита гипопролактинемия не выявлена ни у одного пациента. На момент окончания наблюдения абсолютное большинство пациентов (78%, N=14) имели нормальный уровень базального пролактина 172,9 мЕд/л (164,3; 193,6). Низкий базальный уровень пролактина (30,80; 36,80; 56,10; 87,30 мЕд/мл) выявлен – у четырех человек (22%).



**Рисунок 2. Частота встречаемости (%) компонентов гипопитуитаризма у пациентов с мутациями в гене *PRO1* 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).**

Наиболее частой локализацией мутации гена *PRO1* у пациентов Российской популяции является с.301\_302delAG – она встретилась у 16 человек группы (88,8%; ДИ 95% (72,7% - 96,4%).

### **3.4. Клинические и молекулярно-генетические особенности пациентов с изолированным СТГ-дефицитом**

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

Помимо этого, в анализ были включены 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 (родные 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 1.

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

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.

**Таблица 1. 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 скорости роста 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 семьи была выявлена гетерозиготная мутация сплайсинга, локализованная в сайте «интрон3/экзон4» в гене *GHI*.

### **3.5. 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 эффекта 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. В нашем исследовании подтверждено влияние данного фактора.

Анализ конечного достигнутого роста пациентов с МДГА показал, что дети, регулярно получающие терапию рГР (N=58), достигли генетически прогнозируемого конечного роста, статистически значимых различий между SDS конечного роста и SDS



генетически прогнозируемого роста ( $p=0,376$ ; тест Вилкоксона) не получено. Конечный достигнутый рост пациентов, получавших терапию рГР нерегулярно ( $N=30$ ) оказался статистически значимо меньше прогнозируемого ( $p<0,001$  и для абсолютных значений роста, и для показателя SDS).

Среди пациентов с МДГА, длительно регулярно получавших терапию рГР, все пациенты достигли социально приемлемого роста. 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 трое мужчин (7%; ДИ 95% (3% - 16%)) и одна женщина (6%; ДИ 95% (2% - 21%)).

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

Конечный достигнутый рост 12 женщин (71%; ДИ 95% (50% - 86%)) и 7 мужчин (54%; ДИ 95% (32% - 75%)) был ниже, чем генетически прогнозируемый рост.

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).

Все пациенты с мутациями в гене *PROPI* получали терапию рГР регулярно и достигли социально приемлемых показателей конечного роста. Конечный достигнутый рост одной женщины был более чем на 7 см ниже, чем генетически прогнозируемый. Превысил генетически прогнозируемый рост один мужчина.

### **3.6. Оценка эффекта терапии рГР у пациентов изолированным СТГ-дефицитом.**

«Золотым стандартом» при ре-тестировании соматотропной функции гипофиза у пациентов, достигших конечного роста, является проведение пробы с инсулиновой гипогликемией. Данное исследование было проведено только 17 пациентам. Им подтвержден диагноз «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, которым ре-тестирование проведено не было, (51%; 15 мужчин, 83%) использовались только для описания характеристик на момент диагностики заболевания.

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).

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 хорошей эффективности терапии рГР у данных пациентов.

Оценивая показатель конечного достигнутого роста было показано, что среди пациентов с подтвержденным ИДГР, регулярно длительно получавших терапию рГР, социально приемлемого роста не достигли лишь двое мужчин: конечный рост 158 см и 160,2 см. Наиболее вероятной причиной явилась поздняя диагностика заболевания: одному пациенту ИДГР был диагностирован в возрасте 14 лет, другому в 15 лет, длительность терапии до закрытия зон роста составила 3 и 4 года соответственно. Достигли генетически прогнозируемого роста семь мужчин (58%; ДИ 95% (35% - 79%)) и четыре женщины (80%; ДИ 95% (48% - 95%)), превысил генетически прогнозируемый рост 1 мужчина (20%; ДИ 95% (2% - 26%)).

### **3.7. 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 показателе SDS генетически прогнозируемого роста между пациентами с идиопатическим ИДГР и идиопатическим МДГА ( $p=0,376$ ; тест Манна-Уитни), а также между пациентами с идиопатическим МДГА и детьми с МДГА, обусловленным мутациями в гене *PROPI* ( $p=0,064$ ; тест Манна-Уитни).

При условии регулярного лечения рГР, статистически значимых различий в SDS конечного достигнутого роста между пациентами с идиопатическим ИДГР (подтвержденном при ре-тестировании) и идиопатическим МДГА выявлено не было ( $p=0,087$ ; тест Манна-Уитни), однако, пациенты с мутациями в гене *PROPI* достигли лучших результатов конечного роста, чем пациенты с идиопатическими формами МДГА ( $p=0,030$ ; тест Манна-Уитни).

### **3.8. Оценка одномерных статистических связей предикторов с моделируемыми откликами.**

На первом этапе исследования была проведена оценка одномерных статистических связей предикторов с моделируемыми откликами. В качестве предикторов использовались аукологические параметры пациентов, метаболические и гормональные показатели, а также наличие мутаций в одном из генов, ответственных за эмбриогенез гипофиза. Моделируемым откликом был выбран конечный рост (КР) и SDS КР.

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

Разделение пациентов на группы происходило следующим образом:

- *Пол пациента (м/ж):* 90 мальчиков (64%) и 51 девочка (36%).
- *Форма гипопитуитаризма:* ИДГР - 35 человек (25%), МДГА - 106 человек (75%).
- *Пубертатный статус на момент диагностики СТГ-дефицита:* допубертатный (114 человек, 81%), пубертатный (26 человек, 19%).
- *«Костный возраст» на момент диагностики СТГ-дефицита:* незначительное отставание (отстает не более чем на 2,0 года от хронологического возраста, 28 человек, 21%), значительное отставание (отстает более чем на 2,0 года, 105 человек, 79%).
- *SDS ИФР-I на момент диагностики СТГ-дефицита:* < -2,0 SD (7 человек, 20%) и > -2,0 SD (28 детей, 80%).
- *Регулярность терапии рГР:* регулярно рГР получали 99 пациентов (30%), нерегулярно 42 человека (30%).
- *Наличие мутаций в генах, ответственных за эмбриогенез гипофиза.* «Да» (26 человек, 37%), «нет» (45 человек, 63%).
- *SDS генетически прогнозируемого роста (ГПР):* < -2 SD (N=2); ≥-2,0 и ≤+2,0 SD (N=129).
- *SDS роста при рождении:* ≥-2,0; ≤+2,0 SD (102 человек, 77%) (группа 1), < -2 SD (13 человек, 10%) (группа 2), > +2 SD (17 человек, 13%) (группа 3).
- *Хронологический возраст на момент начала терапии рГР:* < 5,0 лет (22 человека, 16%) (группа 1), 5,0 –10,0 лет (60 человек, 43%) (группа 2), > 10,0 лет (58 человек, 41%) (группа 3).
- *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).
- *Степень СТГ-дефицита:* максимальный стимулированный уровень СТГ < 3,0 нг/мл (группа 1) (106 человек, 82%), 3,0 - 6,9 нг/мл (группа 2) (18 человек, 14%), 7,0 - 9,9 нг/мл («серая зона», 5 детей, 4%) (группа 3).
- *Длительность терапии рГР:* < 3,0 лет (11 человек, 9%) (группа 1), -3,0 - 5,0 лет (34 человека, 27%) (группа 2) и > 5,0 лет (81 человек, 64%) (группа 3).

После проведения статистического анализа выявлено, что на показатель КР оказывает влияние пол пациента: у мальчиков показатель КР статистически значимо выше, чем у девочек ( $p < 0,001$ ). Однако данный предиктор не влияет на показатель SDS КР

( $p=0,524$ ). Показатель SDS КР 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 КР, и на показатель SDS КР ( $p<0,001$ ). Выявлено, что SDS роста на момент диагностики СТГ-дефицита влияет на эффективность лечения: чем менее выражено отставание в росте, тем лучших показателей КР и SDS КР достигают пациенты.

Оценивая влияние длительности терапии рГР на показатель КР и его SDS было показано, что лучших результатов достигают пациенты с длительностью терапии больше 3 лет ( $p<0,001$  и для показателя КР, и для SDS КР).

На втором этапе 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 ( $N=121$ ).

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

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

Наборы признаков, статистически значимо связанные с КР и SDS КР, 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).

### **3.9. Искусственные нейронные сети (ИНС)**

С применением метода ИНС строились модели прогнозирования КР и SDS КР.

Использовались два набора признаков:

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

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 КР были получены на моделях многослойного персептрона при применении полного набора предикторов (Таблица 2). 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 2. Характеристики полученных моделей искусственных нейронных сетей (121 наблюдение)**

Характеристика	Моделирование КР		Моделирование SDS КР	
	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

Возможность прогнозировать КР - 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 КР.

Все предикторы, используемые в наших моделях, доступны 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.

#### **4.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%, 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 КР и более низкую точность при прогнозировании SDS КР. На основе ИНС разработана свободно доступная программная реализация.

#### **5.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 *PROPI* 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 аутологических 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 научных работ, опубликованных по теме диссертации.**

1. **Гаврилова А.Е.,** Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю., Реброва О.Ю., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А., Дедов И.И. Клинико-генетические особенности пациентов с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза, обусловленным мутациями в гене *PROPI*: эффективность терапии рекомбинантным гормоном роста.// Проблемы эндокринологии, 2017 № 2, стр. 72-81.

2. **Гаврилова А.Е.,** Нагаева Е.В., Реброва О.Ю., Ширяева Т.Ю., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Новая гетерозиготная мутация гена *POU1F1*, ассоциированная с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза. // Проблемы эндокринологии, 2017 №3, стр. 169-173.

3. **Гаврилова А.Е.,** Нагаева Е.В., Реброва О.Ю., Ширяева Т.Ю. Математические модели для прогнозирования конечного достигнутого роста и его коэффициента стандартного отклонения у детей с дефицитом гормона роста российской популяции.// Проблемы эндокринологии, 2017 №5, стр. 61-70.

4. **Gavrilova A.,** Nagaeva E., Shiryaeva T., Petekova V., Dedov I. Final Adult Height (FAH) in Patients with *PROR1* gene mutations during GH Long-Term Therapy. // ESPE Abstracts, 2016, 86 (suppl 1): 240.

5. **Gavrilova A.,** Nagaeva E., Shiryaeva T. High Efficacy Growth Hormone Therapy in Patient with Homozygous Mutation in Growth Hormone Gene (*GH-1*) During 3 Years. // ESPE Abstracts, 2016, 86 (suppl 1): 173.

6. **Gavrilova A.,** Melikan M., Tiulpakov A. Congenital hypopituitarism and severe developmental delay associated with homozygous *POU1F1* mutation. // ESPE Abstracts, 2015, 85 (suppl 1): 392.

7. Nagaeva E., Shiryaeva T., Peterkova V., Volevodz N., Chikulaeva O., Pankratova M., **Gavrilova A.** The impact of growth hormone (GH) therapy combined with

estrogens on blood pressure (BP), cardiac left ventricular (LV) dimensions and lipid metabolism in pubertal girls with Turner's syndrome (TS). // ESPE Abstracts, 2015, 85 (suppl 1): 140.

8. **Gavrilova A.**, Rebrova O., Nagaeva E., et al. Artificial neural networks for prediction final height in children with growth hormone deficiency.// Proc. of 1st Workshop DAM'17, Moscow, Russia, May 29, 2017,1923-1924.