



Песковская Н.А.^{1,3}✉, Солнцева А.В.^{2,3}

¹ Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

³ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Прогнозирование эффективности терапии препаратами соматропина у детей с синдромом Шерешевского – Тернера

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста – Песковская Н.А., концепция и дизайн исследования, редактирование текста – Солнцева А.В.

Подана: 09.09.2023

Принята: 12.10.2023

Контакты: tavgena@tut.by

Резюме

Синдром Шерешевского – Тернера (СШТ) является наиболее распространенной хромосомной аномалией, приводящей к низкорослости. Правильный выбор тактики лечения позволяет значительно улучшить ростовой прогноз и повысить качество жизни пациенток. Отсутствие возможности прогнозирования окончательного результата терапии препаратами соматропина обуславливает необходимость выполнения научного исследования, позволяющего повысить эффективность оказания помощи за счет персонализированного подхода к лечению.

Цель. Разработка математических моделей и классификационных схем для прогнозирования эффективности терапии препаратами соматропина у детей с синдромом Шерешевского – Тернера.

Выполнен анализ ростовых показателей 146 девочек с синдромом Шерешевского – Тернера, наблюдавшихся в ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения» в 2005–2021 гг. и получавших непрерывное лечение препаратами соматропина в среднесуточной дозе 45 мкг/кг в течение одного года и более.

Выявлены значимые долечевные факторы, определяющие недостаточный ответ на терапию ГР у детей с СШТ: более высокие значения SDS роста (ОШ 3,6 (95% ДИ 1,8–7,5)), меньшая разница между SDS роста до лечения и SDS генетического роста (ОШ 0,5 (95% ДИ 0,3–0,9)), возраст начала пубертата (ОШ 0,5 (95% ДИ 0,3–0,7)). Δ SDS роста определена как индикатор, используемый для прогнозирования эффективности применения ГР у пациенток с СШТ через 1 год лечения (ОШ 0,1 (95% ДИ 0,03–0,7)). На основании выявленных факторов разработаны математические модели прогнозирования эффективности терапии препаратами соматропина у детей с СШТ на старте лечения (точность 80,6% (95% ДИ 71,2–90%)) и через 1 год применения соматропина (точность 84,3% (95% ДИ 76,3–92,3%)). Предложены классификационные схемы для определения эффективности применения соматропина у детей с СШТ в зависимости от показателей роста (SDS роста) до и через 1 год (Δ SDS роста) терапии с учетом возраста начала пубертата (чувствительность 90,3%, специфичность 56,5%).

Ключевые слова: дети, синдром Шерешевского – Тернера, низкорослость, терапия, гормон роста



Peskavaya N.^{1,3}, Solntsava A.^{2,3}

¹ Republican Center for Medical Rehabilitation and Balneotherapy, Minsk, Belarus

² Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

³ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Predicting the Effectiveness of Somatropin Therapy in Children with Turner Syndrome

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design, material collection, processing, text writing – Peskavaya N.; research concept and design, editing – Solntsava A.

Submitted: 09.09.2023

Accepted: 12.10.2023

Contacts: tavgena@tut.by

Abstract

Turner syndrome is the most common chromosomal abnormality, resulting in short stature. The correct treatment tactic allows to significantly improvement of the growth forecast and increases the quality of patient's life. The inability to predict the final result of growth hormone therapy necessitates a scientific study to improve the efficiency of care through a personalized approach to treatment.

The aim of the study: to develop mathematical models and classification schemes for predicting the effectiveness of somatropin therapy in children with Turner syndrome. The study included 146 girls with Turner syndrome, who observed in the Republic Center for Medical Rehabilitation and Balneotherapy in 2005–2021 and received continuous treatment with a somatropin in an average daily dose of 45 mcg/kg for one or more years. Significant pre-treatment factors that determine the insufficient response to growth hormone therapy in children with Turner syndrome were identified: higher values of height SDS (OR 3.6 (95% CI 1.8–7.5)), a smaller difference between pre-treatment height SDS and genetic height SDS (OR 0.5 (95% CI 0.3–0.9)), age of puberty onset (OR 0.5 (95% CI 0.3–0.7)). Height ΔSDS was defined as an indicator of the effectiveness of growth stimulating therapy in patients with Turner syndrome after a year of treatment (OR 0.1 (95% CI 0.03–0.7)). Based on the identified factors, prognostic models of growth hormone therapy effectiveness in children with Turner syndrome at the start of treatment (accuracy 80.6% (95% CI 71.2–90%)) and after a year of somatropin use (accuracy 84.3% (95% CI 76.3–92.3%)) were developed. Classification schemes have been proposed to determine the effectiveness of somatropin use in children with Turner syndrome depending on growth indicators before and after 1 year of therapy, and the age of puberty onset (sensitivity 90.3%, specificity 56.5%).

Keywords: children, Turner syndrome, short stature, therapy, growth hormone

■ ВВЕДЕНИЕ

Синдром Шерешевского – Тернера (СШТ) является одним из наиболее распространенных генетических заболеваний, сопровождающихся низкорослостью и отсутствием спонтанного полового созревания. В основе синдрома лежит наличие одной интактной X-хромосомы и полное или частичное отсутствие второй половой хромосомы. Распространенность заболевания составляет от 25 до 210 случаев на 100 000 фенотипических новорожденных девочек в разных популяциях [1].

Нарушение роста регистрируется в 95–100% случаев СШТ. Показатель конечного роста пациенток с СШТ в среднем на 20 см ниже среднепопуляционного и варьирует от 140 до 147 см [2]. Низкорослость при СШТ в 2/3 случаев обусловлена делецией гена SHOX (short

stature homeobox gene), локализованного в псевдоаутосомной области на конце короткого плеча X-хромосомы [3]. Гаплонедостаточность или полная потеря функции SHOX-гена определяют нетипичную пролиферацию и дифференцировку хондроцитов, что вызывает замедление роста трубчатых костей. В некоторых работах в качестве возможной причины низкорослости у пациенток с СШТ обсуждалось снижение биоактивности и наличие изоформ соматотропного гормона (СТГ) [4, 5]. Однако результаты исследования стимулированной секреции СТГ при СШТ показали его адекватный или близкий к нормальным показателям выброс [4, 6]. Уровни инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в сыворотке у девочек с СШТ сопоставимы с его концентрацией у здоровых детей, что указывает на адекватную способность эндогенного гормона роста (ГР) стимулировать синтез ИФР-1 [5]. Сниженная секреция СТГ у девочек с СШТ в возрасте должного, но не наступившего пубертата обусловлена гипоестрогенизацией и восстанавливается при заместительной терапии эстрогенами [7].

Для лечения низкорослости при СШТ с 1985 г. применяются лекарственные препараты ГР [8]. Многочисленные исследования показали эффективность такой терапии [6–13]. Использование препаратов СТГ при СШТ увеличивает на 3–16 см конечный рост по сравнению с прогнозируемым. В ряде источников показано, что индивидуальный ответ на терапию СТГ зависит от многих факторов: генетически детерминированного роста, степени задержки роста, возраста начала и продолжительности лечения до инициации пубертата, дозы препарата СТГ [1, 6, 13–16]. Однако четкие предикторы эффективности терапии ГР у детей разного возраста с СШТ не установлены. С учетом вариабельности ростового ответа при применении ГР необходим персонализированный подход к лечению, основанный на прогнозировании эффективности лечения.

За последние десятилетия был разработан ряд прогностических моделей для детей с различными вариантами низкорослости, получавших лечение ГР [17–21]. Для большинства из этих моделей необходимо использовать специфические предикторы, не всегда доступные в рутинной практике, что ограничивает их применение в клинической практике. В настоящее время ни одна система прогнозирования не получила широкого распространения.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить динамику антропометрических показателей при применении лекарственного средства на основе соматотропина у детей с СШТ. Для прогнозирования эффективности терапии препаратами соматропина у детей с СШТ предложить прогностические классификационные схемы, разработанные с использованием математических моделей, учитывающие долечебные факторы прогноза эффективности терапии и динамику антропометрических показателей на первом году применения гормона роста.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено продольное с ретроспективным сбором данных исследование по установлению особенностей антропометрического статуса и эффективности гормональной терапии низкорослости у детей с СШТ с разными вариантами кариотипа. Выполнен анализ ростовых показателей 146 девочек с СШТ, наблюдавшихся в ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения» в 2005–2021 гг. и получавших непрерывное лечение препаратами соматропина в среднесуточной дозе 45 мкг/кг в течение 1 года и более.

Настоящая работа включала следующие этапы:

- 1-й этап. Выделены 4 подгруппы пациенток с разными вариантами кариотипа: подгруппа 1 – с кариотипом 45,X (n=75, 51,4%), подгруппа 2 – с мозаичными вариантами кариотипа (n=21, 14,4%), подгруппа 3 – со структурными аномалиями X-хромосомы (n=33, 22,6%), подгруппа 4 – с изохромосомой iso-Xq (n=17, 11,6%). В подгруппах проведена сравнительная оценка исходных антропометрических и гормональных показателей ростовой оси и их динамики при применении ГР в течение 1 года.



- 2-й этап. Проанализированы результаты лечения соматропином 100 пациенток с СШТ, достигнувших окончательного роста. Выявлены долечебные факторы, определяющие недостаточный ответ на терапию ГР у детей с СШТ. Определены индикаторы, используемые для оценки эффективности применения ГР у пациенток с СШТ через 1 год лечения.
- 3-й этап. Разработаны математические модели и классификационные схемы для прогнозирования эффективности применения препаратов соматропина у детей с СШТ в зависимости от показателей роста до и через 1 год терапии с учетом возраста начала пубертата. Для оценки степени отклонения ростовых показателей пациенток от среднепопуляционных рассчитывали коэффициент стандартного отклонения SDS с использованием программы BO3 AnthroPlus (2007) [22]. Целевой (генетически прогнозируемый) рост определяли по формуле [23]:

$$(\text{рост отца} + \text{рост матери} - 13 \text{ см})/2, \quad (1)$$

Костный возраст (KB) пациентов анализировали в соответствии с методикой Greulich W., Pyle S. (1959) [24]. Динамику KB оценивали как изменение KB за годовой промежуток времени.

Из медицинской карты амбулаторного пациента (форма 025/у-07) проведена выкопировка данных о содержании в сыворотке крови пациенток с СШТ ИФР-1, определенного в нг/мл, до начала и через 1 год лечения соматропином. SDS ИФР-1 рассчитывали по методу Lofqvist, используя формулу [25]:

$$\text{SDS ИФР-1} = (Y - Y') : SE, \quad (2)$$

где Y – $\log$ значений ИФР-1 пациента;

Y' – $\log$ средних значений ИФР-1 для данного хронологического возраста и пола;

$SE=0,1373$.

Для девочек до 8 лет $Y'=1,8010+(0,0325 \times \text{возраст})$, для допубертатных девочек от 9 до 14 лет $Y'=1,8010+(0,0325 \times \text{возраст})+(0,0089 \times \text{возраст})$. Для девочек в возрасте 9–15,5 года и со 2-й стадией полового развития по Tanner $Y'=1,8010+(0,0401 \times \text{возраст})+(0,0089 \times \text{возраст})$, в возрасте 10–18 лет и с 3–4-й стадией пубертата $Y'=2,2420+(0,0476 \times \text{возраст})-(0,0018 \times \text{возраст})$, в возрасте 13–19,5 года и с 5-й стадией пубертата $Y'=3,3140-0,0499 \times \text{возраст}$.

Статистическая обработка проведена с использованием пакета прикладных программ SPSS 22.0 и Microsoft Office Excel. Анализ полученных данных выполняли с применением общепринятых методов математической статистики. К количественным признакам, имеющим распределение, отличное от нормального, применяли непараметрические методы (U-критерий Манна – Уитни). При описании исходных характеристик групп вычисляли медиану и интерквартильный размах Ме (LQ; UQ). Для корреляционного анализа проводили расчет коэффициента корреляции Спирмена (ρ) и оценивали его статистическую значимость.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Хронологический возраст пациенток на момент начала терапии ГР составил 11,7 (8,5; 13,5) года, минимальный – 2,6 года, максимальный – 16,6 года. Лечение было начато через 0,5 (0,3; 1,7) года от верификации диагноза СШТ.

При определении причины задержки роста у 46 пациенток с СШТ до проведения кариотипирования выполнена диагностика СТГ-дефицита. С целью исследования секреторной функции соматотрофов использованы провокационные тесты, направленные на стимуляцию секреции СТГ фармакологическими препаратами (клонидин и инсулин). Результаты исследования стимулированной секреции соматропина у пациенток с СШТ показали его адекватный выброс у 30,4% (14/46) девочек, у 69,6% (32/46) – соматотропную недостаточность, включая тотальный дефицит ГР у 23,9% (11/46) пациенток.

Среди пациенток с мозаичными вариантами кариотипа тотальный дефицит соматропина диагностирован в 14,3% случаев, что реже, чем в подгруппах девочек с другими вариантами кариотипа ($\chi^2=7,53$; $p<0,05$). Парциальный дефицит ГР зарегистрирован с одинаковой частотой во всех подгруппах СШТ ($\chi^2=5,42$; $p>0,05$).

На момент начала терапии препаратами соматропина у всех пациенток с СШТ установлено значительное отставание параметров роста от среднепопуляционных показателей: SDS роста составил $-2,80$ ($-3,24$; $-2,38$), скорость роста $4,0$ ($3,1$; $5,0$) см/год, SDS скорости роста $-1,72$ ($-3,55$; $-0,54$). Зарегистрировано отставание роста пациенток от генетического роста (Δ SDS генетического роста и роста до лечения) на $2,77$ ($2,28$; $3,30$) SDS, костного возраста от хронологического на $1,9$ ($1,2$; $2,7$) года. Уровни ИФР-1 соответствовали референсным значениям ($182,5$ ($115,6$; $262,3$) нг/мл), SDS ИФР-1 составил $0,10$ ($-1,22$; $0,80$).

Установлена слабая связь между возрастом и степенью отставания роста на момент начала лечения: SDS роста ($\rho = -0,212$, $p=0,01$) и Δ SDS генетического роста и роста до лечения ($\rho=0,175$, $p=0,035$), что указывает на отсутствие ростового скачка и улучшения показателей с возрастом. По нашим данным, показатель SDS роста без лечения значительно отставал от среднепопуляционных, а достигнув значения $-2,36$ SDS, снижался со скоростью $0,04$ SDS/год. Он может быть рассчитан по следующей формуле:

$$\text{SDS роста до лечения} = -2,3622 - 0,0458 \times \text{возраст, лет.} \quad (3)$$

При проведении сравнительной оценки исходных антропометрических и гормональных характеристик ростовой оси в подгруппах пациенток с разными вариантами кариотипа отмечено менее выраженное отставание SDS роста пациенток от SDS генетического роста в подгруппе с мозаичным кариотипом в сравнении с подгруппой с изохромосомой iso-Xq ($U=96,5$, $p=0,024$). Статистических различий других показателей антропометрии, KB и уровней ИФР-1 на старте применения соматропина в подгруппах с разными вариантами кариотипа не выявлено.

Таким образом, установлено, что до начала применения соматропина антропометрические показатели девочек с СШТ вне зависимости от варианта хромосомных нарушений значительно отставали от среднепопуляционных.

Показатели ростовой оси через 1 год применения препаратов соматропина у детей с синдромом Шерешевского – Тернера

Во всех подгруппах пациенток на первом году лечения препаратами соматропина отмечена положительная динамика показателей SDS роста и скорости роста, прогрессия костного возраста и достоверное повышение уровня ИФР-1. Зарегистрировано увеличение SDS роста за 1 год терапии (Δ SDS роста за 1 год) на $0,53$ ($0,32$; $0,74$) SDS, скорость роста возросла с $4,0$ ($3,1$; $5,0$) см/год до $7,0$ ($5,9$; $8,4$) см/год ($p<0,001$), Δ SDS скорости роста за 1 год составила $4,56$ ($2,54$; $7,37$). Отмечена прогрессия костного созревания во всех исследуемых подгруппах с увеличением костного возраста на $1,0$ ($0,5$; $1,8$) года. На фоне применения препаратов соматропина установлено повышение уровня ИФР-1, Δ SDS ИФР-1 за 1 год составила $1,65$ ($-0,03$; $2,89$).

SDS скорости роста за первый год применения препаратов соматропина составил максимум в подгруппе пациенток с мозаицизмом в сравнении с подгруппой со структурными аномалиями X-хромосомы ($3,80$ ($1,87$; $6,88$) vs $2,05$ ($0,48$; $5,19$) SDS; $U=219,0$, $p=0,024$). Менее значимая динамика SDS скорости роста отмечена у девочек с изохромосомой iso-Xq ($3,20$ ($1,78$; $4,09$) SDS) в сравнении с подгруппами с моносомией X ($4,84$ ($2,71$; $7,68$) SDS; $U=291,0$, $p=0,017$) и мозаичными вариантами кариотипа ($7,34$ ($3,09$; $8,23$) SDS; $U=61,0$, $p=0,009$). Достоверных отличий других исследуемых показателей в подгруппах пациенток с разными вариантами кариотипа не установлено.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об эффективности соматропина на первом году лечения низкорослости у пациенток с СШТ вне зависимости от варианта кариотипа, что позволяет улучшить ростовые показатели в среднем на $0,53$ ($0,32$; $0,74$) SDS.



Оценка результатов применения препаратов соматропина у детей с синдромом Шерешевского – Тернера

За период исследования окончательного роста достигли 100 пациенток с СШТ, получавших лечение ГР. Из них 53% (53/100) девочек с моносомией X, 14% (14/100) с мозаичными вариантами кариотипа, 23% (23/100) пациенток со структурными аномалиями X-хромосомы, 10% (10/100) с изохромосомой iso-Xq.

Основными показаниями для отмены препаратов соматропина были: закрытие зон роста, прогрессия костного возраста относительно хронологического, нежелание пациентки продолжать лечение.

Средняя длительность лечения составила 4,1 (2,8; 5,6) года. Нами отмечено, что длительная непрерывная терапия препаратами ГР улучшила показатели конечного роста, достигнутый рост составил 151,0 (148,1; 154,9) см. SDS роста за период лечения увеличился на 1,13 (0,83; 1,61) и составил -1,75 (-2,15; -1,18). Зарегистрировано уменьшение отставания конечного роста от генетического роста при лечении препаратами ГР до 1,85 (1,05; 2,30) SDS (против 2,77 (2,28; 3,30) SDS на старте терапии) ($p < 0,001$).

Проанализированы достигнутые результаты лечения соматропином в подгруппах пациенток с разными вариантами кариотипа. Не установлено достоверных различий показателей достигнутого роста, SDS достигнутого роста, Δ SDS роста за период лечения в подгруппах девочек с разными вариантами кариотипа ($p > 0,05$). Отмечено достоверное уменьшение отставания от SDS генетического роста в подгруппе мозаицизма (до 1,73 (1,07; 2,21) SDS) в сравнении с подгруппой с кариотипом iso-Xq (до 2,22 (1,64; 2,90) SDS) ($U = 36,5$, $p = 0,048$).

Таким образом, результаты проведенного анализа применения препаратов соматропина у детей с СШТ показали его эффективность в лечении низкорослости. Однако достигнутый рост составил -1,75 (-2,15; -1,18) SDS, что значительно меньше среднестатистического. Отсутствие возможности прогнозирования эффективности терапии и влияния на окончательный результат лечения обуславливает необходимость выработки персонализированного подхода к лечению, основанного на достоверных прогностических моделях.

Критерий эффективности терапии препаратами соматропина у детей с синдромом Шерешевского – Тернера

Общепринятым критерием эффективности терапии соматропином считается увеличение SDS роста (Δ SDS достигнутого роста и роста до лечения). Однако данный количественный

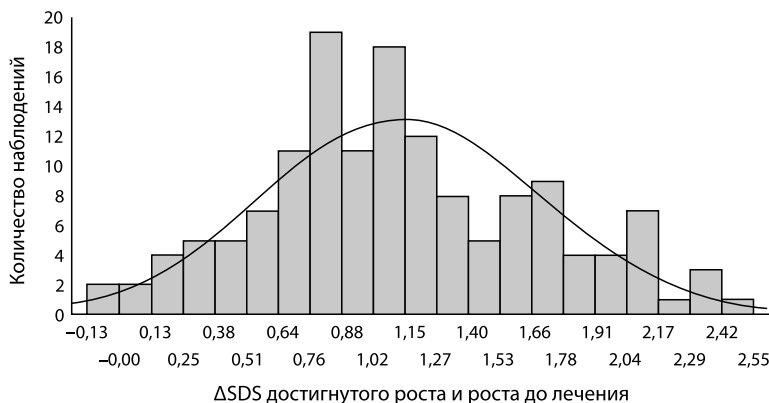


Рис. 1. Гистограмма распределения показателя Δ SDS достигнутого роста и роста до лечения препаратами соматропина у пациенток с синдромом Шерешевского – Тернера

Fig. 1. Histogram of the distribution for Δ SDS of achieved height and height before somatropin treatment in patients with Turner syndrome

показатель имеет непрерывное распределение и не может выполнить роль критерия, разделяющего принципиально позитивные и негативные результаты лечения. В таких случаях в биомедицинских исследованиях принято проводить процедуру дихотомизации, в результате которой количественная шкала разделяется на области позитивного и негативного результата. Определение точки разделения (cut-point) для результирующего показателя производится исходя из структуры распределения данных либо экспертным методом.

На рис. 1 приведена гистограмма распределения показателя Δ SDS достигнутого роста и роста до лечения у детей с СШТ.

Как видно из гистограммы, структура распределения показателя такова, что значение 0,88 делит ее на левую и правую части, что соответствует соотношению 1:2. Таким образом, в нашем исследовании в качестве критерия результата лечения был введен следующий показатель: Δ SDS достигнутого роста и роста до лечения $<0,88$ – неблагоприятный результат; Δ SDS достигнутого роста и роста до лечения $\geq 0,88$ – благоприятный результат применения соматропина.

Факторы прогноза эффективности терапии препаратами соматропина у детей с синдромом Шерешевского – Тернера

Известно, что максимальная скорость роста отмечается на первом году применения ГР и уменьшается на втором и последующих годах, оставаясь значительно больше, чем до лечения [12]. В ряде исследований показано, что динамика антропометрических показателей на первом году терапии ГР является одним из основных факторов, определяющих окончательный прогноз роста у пациенток с СШТ [8, 10, 14].

В результате корреляционного анализа выявлена прямая зависимость ростового прогноза (Δ SDS роста за время лечения) от динамики SDS роста ($r=0,41$, $p<0,001$), SDS скорости роста ($r=0,36$, $p<0,001$) и Δ SDS скорости роста ($r=0,46$, $p<0,001$) на первом году применения ГР.

Достоверных данных о влиянии семейного анамнеза (генетический рост ($r=0,004$, $p=0,969$), рост матери ($r=0,06$, $p=0,56$)) и исходного уровня ИФР-1 ($r=0,047$, $p=0,687$) на эффективность терапии соматропином у девочек с СШТ не получено.

С целью выявления факторов, определяющих ростовой прогноз при применении ГР, использован метод монофакторной логистической регрессии с определением отношения шансов (ОШ) получения неблагоприятного результата лечения соматропином (Δ SDS достигнутого роста и роста до лечения $<0,88$).

С учетом ОШ и его 95% ДИ, наиболее значимыми долечебными факторами, определяющими недостаточный ответ на терапию ГР, явились: более высокие значения SDS роста до лечения (ОШ 3,6 (95% ДИ 1,77–7,48)) и скорости роста до лечения (ОШ 1,5 (95% ДИ 1,05–2,27)), меньшая разница между SDS роста до лечения и SDS генетического роста (ОШ 0,5 (95% ДИ 0,29–0,89)), возраст начала/инициации пубертата (ОШ 0,5 (95% ДИ 0,33–0,74)). Из факторов, определяемых через 1 год терапии соматропином, наиболее значимыми явились Δ SDS роста (ОШ 0,1 (95% ДИ 0,03–0,74)) и Δ SDS скорости роста (ОШ 0,08 (95% ДИ 0,70–0,95)).

Прогнозирование достигнутого роста при применении препаратов соматропина у детей с синдромом Шерешевского – Тернера

С учетом наиболее значимых факторов, определяющих эффективность применения ГР у пациенток с СШТ, с использованием метода множественной регрессии построена математическая модель прогнозирования количественного показателя достигнутого в результате лечения соматропином роста (см). Эта модель может быть использована на этапе старта терапии. Параметры линейной регрессионной модели приведены в табл. 1.

В соответствии с моделью, прогнозируемый достигнутый рост (см) можно вычислить по формуле:

$$R = 150,32 + 5,64 \times x + 0,92 \times y + 1,1 \times z, \quad (4)$$



Таблица 1
Параметры прогностической модели достигнутого роста при применении соматропина у детей с синдромом Шерешевского – Тернера
Table 1
Covariates in the predictive model of achieved with somatropin treatment height in children with Turner syndrome

Показатель	b	SE	p-value
Константа	150,32	3,23	<0,001
SDS роста до лечения	5,64	0,50	<0,001
Δ SDS роста до лечения и SDS генетического роста	0,92	0,44	0,041
Возраст начала/инициации пубертата	1,11	0,26	<0,001

где R – рост, см;
x – SDS роста до лечения;
y – Δ SDS роста и SDS генетического роста до лечения;
z – возраст начала пубертата, лет.
Например, у пациентки с SDS роста до лечения –2,79, Δ SDS роста и SDS генетического роста до лечения 2,00 и возрастом начала пубертата 12,5 года прогнозируемый рост будет равен $150,32+5,64\times(-2,79)+0,92\times2,00+1,1\times12,5=150,1$ см.

Прогнозирование риска неэффективного применения препаратов соматропина у детей с синдромом Шерешевского – Тернера до начала лечения

Прогностические факторы (SDS роста до лечения, Δ SDS роста до лечения и SDS генетического роста, возраст начала/инициации пубертата), значимо влияющие на результат терапии ГР, являются количественными показателями, что затрудняет практическое применение построенных на их основе математических моделей. Для создания классификационной модели произведена категоризация количественных переменных с помощью cut-point-анализа. При этом данные разбивались на 2 части и вычислялся критерий Вальда различия между частями. Такая процедура повторялась для разных соотношений с построением графика зависимости критерия Вальда от точки разделения. Наблюдаемые максимумы критерия были оптимальными точками разделения данных, при которых достигались максимальные уровни значимости (табл. 2).

Оптимальной точкой разделения данных, при которых достигались максимальные уровни значимости, для показателя SDS роста до лечения ГР был SDS роста $>-2,87$, для показателя Δ SDS роста до лечения и SDS генетического роста у пациенток с СШТ Δ SDS $<3,2$, для возраста начала пубертата у пациенток с СШТ возраст $<12,5$ года.

На основании представленных выше дихотомизированных факторов прогноза получена мультивариантная модель, обладающая большей диагностической точностью. Изначально в модель были включены все 3 прогностических фактора, однако при построении выявлено, что уровень значимости коэффициента с использованием показателя Δ SDS роста до лечения

Таблица 2
Категоризированные показатели прогностических факторов неэффективного применения соматропина у детей с синдромом Шерешевского – Тернера
Table 2
Categorized prognostic factors of ineffective somatropin treatment in children with Turner syndrome

Показатель	Фактор риска	ОШ (95% ДИ)	p
SDS роста до лечения	$>-2,87$	6,1 (2,2–16,8)	<0,001
Δ SDS роста до лечения и SDS генетического роста	$<3,2$	5,8 (1,8–18,5)	0,003
Возраст начала/инициации пубертата	$<12,5$	9,2 (3,4–25,1)	<0,001

Таблица 3
Параметры прогностической модели эффективности лечения препаратами соматропина у детей с синдромом Шерешевского – Тернера
Table 3
Covariates in the predictive model of the effectiveness of somatropin treatment in children with Turner syndrome

Показать	b	ОШ (95% ДИ)	p-value
Константа	-2,437		<0,001
SDS роста до лечения >-2,87	1,573	4,8 (1,6–14,4)	0,005
Возраст начала/инициации пубертата <12,5 года	2,021	7,6 (2,6–21,7)	<0,001

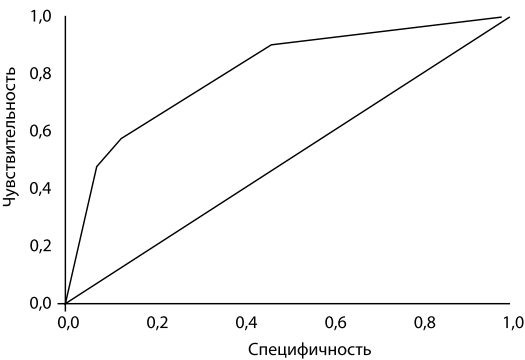


Рис. 2. ROC-кривая точности прогностической модели эффективности лечения препаратами соматропина у детей с синдромом Шерешевского – Тернера
Fig. 2. ROC-curve for determining the accuracy of the prognostic model of the effectiveness of somatropin treatment in children with Turner syndrome

и SDS генетического роста ниже допустимого значения, поэтому показатель был исключен. Параметры полученной результирующей модели представлены в табл. 3.

Прогностические качества полученной модели были оценены с применением ROC-анализа с построением ROC-кривой (рис. 2).

Прогностическая точность модели составила 80,6% (95% ДИ от 71,2 до 90,0%). Возможные пары чувствительность – специфичность: 90,3–53,6% и 58,1–87%.

Прогнозирование риска неэффективного применения препаратов соматропина у детей с синдромом Шерешевского – Тернера с учетом динамики антропометрических показателей на первом году терапии

С учетом длительности применения препаратов соматропина для лечения низкорослости у пациенток с синдромом Шерешевского – Тернера необходима коррекция проводимой терапии для повышения эффективности лечения. Для уточненного прогнозирования результатов через 1 год после начала лечения была разработана математическая модель, использующая динамику антропометрических данных на фоне лечения. В качестве прогностических факторов рассмотрены Δ SDS роста и Δ SDS скорости роста. Для данных показателей была проведена категоризация с помощью метода cut-point-анализа. Определены оптимальные точки разделения данных, при которых были достигнуты максимальные уровни значимости (табл. 4).

С использованием полученных показателей была разработана мультивариантная модель, уточняющая прогноз результатов лечения. Из показателей динамики через 1 год в результирующую модель вошел только показатель Δ SDS роста через 1 год. Параметры модели представлены в табл. 5.



Таблица 4
Категоризированные показатели прогностических факторов неэффективного применения соматропина у детей с синдромом Шерешевского – Тернера, определяемые через 1 год лечения
Table 4
Categorized prognostic factors of ineffective somatropin treatment in children with Turner syndrome, determined after a year of treatment

Показатель	Фактор риска	ОШ (95% ДИ)	p
Δ SDS роста через год	$<0,53$	4,0 (1,5–10,4)	0,005
Δ SDS скорости роста через год	<7	8,2 (1,8–37,8)	0,007

Таблица 5
Параметры прогностической модели эффективности лечения препаратами соматропина у детей с синдромом Шерешевского – Тернера
Table 5
Covariates in the predictive model of the effectiveness of somatropin treatment in children with Turner syndrome

Показатель	b	ОШ (95% ДИ)	p-value
Константа	–3,389		$<0,001$
SDS роста до лечения $>-2,87$	1,776	5,9 (1,9–18,8)	0,003
Возраст начала/инициации пубертата $<12,5$ года	1,846	6,3 (2,1–18,8)	0,001
Δ SDS роста через год $<0,53$	1,394	4,0 (1,3–12,6)	0,016

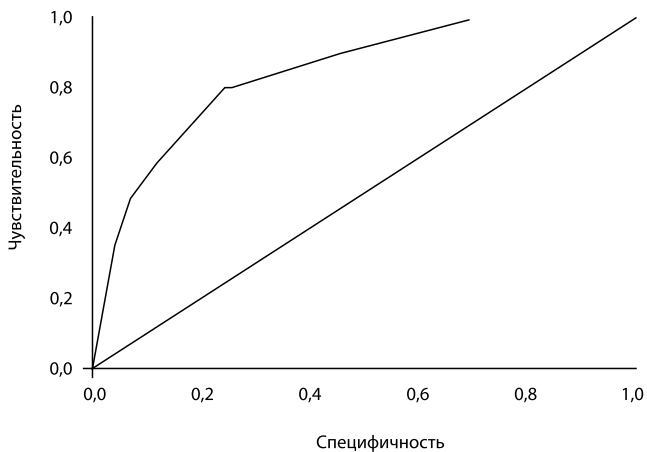


Рис. 3. ROC-кривая точности прогностической модели эффективности лечения препаратами соматропина у детей с синдромом Шерешевского – Тернера
Fig. 3. ROC-curve for determining the accuracy of the prognostic model of the effectiveness of somatropin treatment in children with Turner syndrome

Прогностические качества полученной модели оценены нами с применением ROC-анализа (рис. 3).

Данная уточняющая прогностическая модель имела более высокие прогностические показатели. Прогностическая точность модели составила 84,3% (95% ДИ от 76,3 до 92,3%), чувствительность 80,6%, специфичность 73,9%.

Классификационные схемы прогнозирования эффективности терапии препаратами соматропина у детей с синдромом Шерешевского – Тернера

Для целей практического применения на основании созданных математических моделей были разработаны классификационные схемы, позволяющие рассчитать принадлежность пациента к неблагоприятному классу, на основе подсчета баллов негативных факторов. В данном случае также критерием эффективности лечения соматропином являлась Δ SDS достигнутого роста и SDS роста до лечения: значение $<0,88$ – негативный результат, $\geq 0,88$ – позитивный результат.

Классификационная схема прогнозирования эффективности терапии препаратами соматропина у детей с синдромом Шерешевского – Тернера на основе долечебных факторов

Для соответствующей математической модели была построена классификационная схема с 2 вариантами разделения (табл. 6).

Верификация классификатора на реальных данных дала следующие результаты, представленные в табл. 7.

Приведем пример применения прогностической классификационной схемы на основе долечебных факторов на данных пациентки, вошедшей в исследование.

Пациентка К. с СШТ имела следующие прогностические факторы риска неэффективного применения препаратов соматропина: SDS роста до лечения $-2,07$ ($>-2,87$ SDS, что соответствует 1 баллу), возраст начала пубертата 14,1 года (что $>12,5$ года и соответствует 0 баллов), Δ SDS роста через год 0,57 ($>0,53$ SDS, что соответствует 0 баллов).

Сумма баллов для соответствующей классификационной схемы составит: SDS роста до лечения $>-2,87 \times 3 + \text{возраст начала/инициации пубертата} < 12,5 \text{ года} \times 4 = 1 \times 3 + 0 \times 4 = 3$.

Для варианта 1 классификации Σ баллов = 3, что >2 , поэтому пациентка попадает в неблагоприятный класс с умеренным риском.

Для варианта 2 классификации Σ баллов = 3, что не >3 , поэтому пациентка не попадает в неблагоприятный класс с высоким риском.

Классификационная схема прогнозирования эффективности терапии препаратами соматропина у детей с синдромом Шерешевского – Тернера с учетом показателей антропометрии через 1 год применения гормона роста

Для соответствующей математической модели была построена классификационная схема, представленная в табл. 8.

Таблица 6
Классификационная схема
Table 6
Classification scheme

Фактор риска	Балл	Пороговое значение суммы баллов
SDS роста до лечения $>-2,87$	3	Вариант 1: $\Sigma > 2$ = умеренный риск
Возраст начала/инициации пубертата $< 12,5$ года	4	Вариант 2: $\Sigma > 3$ = высокий риск

Таблица 7
Диагностические характеристики классификационной схемы
Table 7
Diagnostic characteristics of the classification scheme

Пороговое значение	ИП	ЛП	ИО	ЛО	Чувствительность	Специфичность
2	28	32	37	3	90,3%	53,6%
3	18	9	60	13	58,1%	87,0%



Таблица 8
Классификационная схема
Table 8
Classification scheme

Фактор риска	Балл	Пороговое значение суммы баллов
Δ SDS роста через год $<0,53$	3	$\Sigma > 5$
SDS роста до лечения $>-2,87$	4	
Возраст начала/инициации пубертата $<12,5$ лет	4	

Таблица 9
Диагностические характеристики классификационной схемы
Table 9
Diagnostic characteristics of the classification scheme

Пороговое значение	ИП	ЛП	ИО	ЛО	Чувствительность	Специфичность
4	25	17	52	6	80,6%	75,4%
3	28	32	37	3	90,3%	53,6%

Результаты верификации классификатора на реальных данных представлены в (табл. 9).
Приведем пример применения прогностической классификационной схемы с учетом показателей антропометрии через 1 год применения ГР на данных пациентки К., вошедшей в исследование.
Сумма баллов для соответствующей классификационной схемы составит Δ SDS роста через 1 год $<0,53 \times 3 + \text{SDS роста до лечения} >-2,87 \times 4 + \text{возраст начала/инициации пубертата} <12,5 \text{ года} \times 4 = 0 \times 3 + 1 \times 4 + 0 \times 4 = 4$.
Сумма баллов равна 4, т. е. не больше, чем пороговое значение 5, следовательно, пациентка не относится к неблагоприятному классу. Это подтверждается результатом лечения, так как увеличение SDS роста за время лечения соматропином составило 1,99 SDS, что больше критерия эффективности терапии 0,88 SDS.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей с СШТ вне зависимости от варианта кариотипа ($p > 0,05$) установлено значительное отставание параметров роста от среднепопуляционных показателей (SDS роста $-2,80$ ($-3,24; -2,38$), SDS скорости роста $-1,72$ ($-3,50; -0,54$)) до начала терапии препаратами соматропина. Во всех подгруппах пациенток с СШТ на первом году лечения препаратами соматропина отмечена положительная динамика ростовых показателей (Δ SDS роста $0,53$ ($0,32; 0,74$), скорость роста возросла с $4,0$ ($3,1; 4,9$) см/год до $7,1$ ($5,9; 8,4$) см/год ($p < 0,001$), Δ SDS скорости роста составила $4,54$ ($2,54; 7,34$)). В результате непрерывной терапии ГР в течение $4,2$ ($2,8; 5,9$) года у пациенток с СШТ вне зависимости от варианта кариотипа зарегистрировано улучшение показателей конечного роста (увеличение SDS роста за период лечения на $1,13$ ($0,82; 1,62$) до $-1,75$ ($-2,20; -1,19$), сокращение отставания роста от генетического до $1,85$ ($2,30; 1,05$) SDS ($p < 0,05$)). Установлена прямая зависимость ростового прогноза (Δ SDS роста) от динамики ростовых показателей на первом году применения ГР.
Выявлены значимые долечебные факторы, определяющие недостаточный ответ на терапию ГР у детей с СШТ: более высокие значения SDS роста (ОШ $3,6$ (95% ДИ $1,8-7,5$)), меньшая разница между SDS роста до лечения и SDS генетического роста (ОШ $0,5$ (95% ДИ $0,3-0,9$)), возраст начала пубертата (ОШ $0,5$ (95% ДИ $0,3-0,7$)). Δ SDS роста определена как индикатор, используемый для прогнозирования эффективности применения ГР у пациенток с СШТ через год лечения (ОШ $0,1$ (95% ДИ $0,03-0,7$)).

На основе выявленных долей лечебных прогностических факторов разработана математическая модель, позволяющая прогнозировать эффективности терапии препаратами соматропина у детей с СШТ с точностью 80,6% (95% ДИ от 71,2 до 90%) и мультивариантная математическая модель, использующая динамику антропометрических данных через 1 год лечения соматропином у детей с СШТ (Δ SDS роста через 1 год), с диагностической точностью 84,3% (95% ДИ от 76,3 до 92,3%). Предложены классификационные схемы для определения эффективности применения соматропина у детей с СШТ в зависимости от показателей роста (SDS роста) до и через 1 год (Δ SDS роста) терапии с учетом возраста начала пубертата (чувствительность 90,3%, специфичность 56,5%).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gravholt C.H., Andersen N.H., Conway G.S., et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *European Journal of Endocrinology*. 2017;177(3):1–70. doi: 10.1530/EJE-17-0430
2. Ranke M.B., Grauer M.L. Adult height in turner syndrome: Results of a multinational survey 1993. *Horm Res*. 1994;42(3):90–4. doi: 10.1159/000184154
3. Clement-Jones M., Schiller S., Rao E., Blaschke R.J. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. *Hum Mol Genet*. 2000;9(5):695–702. doi: 10.1093/hmg/9.5.695
4. Ko J.M., Kim J.M., Kim G.H., Lee B.H., Yoo H.W. Influence of parental origin of the X chromosome on physical phenotypes and GH responsiveness of patients with Turner syndrome. *Clinical Endocrinology*. 2010; 73(1):66–71. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03782.x
5. Gravholt C.H., Chen J.W., Oxvig C., Overgaard M.T. The GH-IGF-IGFBP axis is changed in Turner syndrome: partial normalization by HRT. *Growth Horm IGF Res*. 2006;16(5–6):332–339. doi: 10.1016/j.ghir.2006.09.001
6. Soriano-Guillen L., Coste J., Ecosse E., et al. Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90(9):5197–204. doi: 10.1210/jc.2005-0470
7. Davenport M.L. Evidence for early initiation of growth hormone and transdermal estradiol therapies in girls with Turner syndrome. *Growth Horm IGF Res*. 2006;16 (Suppl A):91–97. doi: 10.1016/j.ghir.2006.04.002
8. Tanaka T. Perspectives on growth promoting treatment for patients with Turner syndrome in Japan. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2020;29(3):91–97. doi: 10.1297/cpe.29.91
9. Cleemann Wang A., Hagen C.P., Nedaeifard L., Juul A., Jensen R.B. Growth and adult height in girls with Turner syndrome following IGF-1 titrated growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(8):2566–74. doi: 10.1210/clinem/dgaa274
10. Stephure D.K. Impact of growth hormone supplementation on adult height in turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90(6):3360–6. doi: 10.1210/jc.2004-2187
11. Davenport M.L., Crowe B.J., Travers S.H., et al. Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multi-center trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92(9):3406–16. doi: 10.1210/jc.2006-2874
12. Quigley C.A., Crowe B.J., Anglin D.G. & Chipman J.J. Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: results of a United States multi-center trial to near-final height. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002;87(5):2033–41. doi: 10.1210/jcem.87.5.8477
13. Ross J.L., Quigley C.A., Cao D., Feuillan P., Kowal K., Chipman J.J. & Cutler G.B. Jr. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(13):1230–42. doi: 10.1056/NEJMoa1005669
14. Wasniewska M., Aversa T., Mazzanti L., Guarneri M.P., Matarazzo P., De Luca F., Lombardo F., Messina M.F., Valenzise M. Adult height in girls with Turner syndrome treated from before 6 years of age with a fixed per kilogram GH dose. *European Journal of Endocrinology*. 2013;169(4):439–43. doi: 10.1530/EJE-12-1032
15. Ross J., Fridman M., Kelepouris N., et al. Factors Associated With Response to Growth Hormone in Pediatric Growth Disorders: Results of a 5-year Registry. *Journal of the Endocrine Society*. 2023;7(5):bvad026. doi: 10.1210/endsoc/bvad026
16. Dacou-Voutetakis C., Karavanaki-Karanassiou K., Petrou V., et al. The growth pattern and final height of girls with Turner syndrome with and without human growth hormone treatment. *Pediatrics*. 1998;101(4 Pt 1):663–8. doi: 10.1542/peds.101.4.663
17. Feng Y.D., Wang J., Tao Z.B., Jiang H.K. Development and validation of a nomogram to predict poor short-term response to recombinant human growth hormone treatment in children with growth disorders. *J Endocrinol Invest*. 2023;46(7):1343–59. doi: 10.1007/s40618-022-01979-0
18. Wit J.M., Ranke M.B., Albertsson-Wikland K., Carrascosa A., Rosenfeld R.G., et al. Personalized approach to growth hormone treatment: clinical use of growth prediction models. *Horm Res Paediatr*. 2013;79(5):257–70. doi:10.1159/000351025
19. Smyczynska J., Hilczek M., Smyczynska U., 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;36(4):348–353.
20. Loftus J., Lindberg A., Aydin F. et al Individualised growth response optimisation (iGRO) tool: an accessible and easy-to-use growth prediction system to enable treatment optimisation for children treated with growth hormone. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30(10):1019–1026. doi:10.1515/jpem-2017-0120
21. Jung, Mo Kyung, Yu, Jeesuk, Lee, Ji-Eun, Kim, Se Young, Kim, Hae Soon and Yoo, Eun-Gyong. Machine learning-based prediction of response to growth hormone treatment in Turner syndrome: the LG Growth Study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2020;33(1):71–78. doi:10.1515/jpem-2019-0311
22. WHO AnthroPlus software. Available at: <https://www.who.int/growthref/tools/en/> (accessed 14 September 2023).
23. Tanner J.M., Goldstein H., Whitehouse R.H. Standards for children's height at ages 2–9 years allowing for heights of parents. *Arch Dis Child*. 1970;45(244):755–62. doi: 10.1136/ad.45.244.755
24. Greulich W.W., Pyle S. I. *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*. 2nd edition. Stanford, California: Stanford University Press; 1959.
25. Lofqvist C., Andersson E., Gelerand L., 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;86(12):5870–6. doi: 10.1210/jcem.86.12.8117