### Название статьи

Математические модели для прогнозирования конечного достигнутого роста и его коэффициента стандартного отклонения у детей с дефицитом гормона роста российской популяции.

### Авторы

А.Е. Гаврилова, Е.В. Нагаева, О.Ю. Реброва, Т.Ю. Ширяева.

### Организации

ФГБУ «Эндокринологический научный центр», Москва, Россия.

### Структурированная аннотация

***Обоснование.*** Возможность прогнозирования эффективности терапии рГР у пациентов с СТГ-дефицитом по критерию конечного достигнутого роста (КДР) - важный инструмент для клинициста. С его помощью можно осуществлять персонализированный подход лечению пациентов с СТГ-дефицитом: рекомендовать тщательное соблюдение режима и дозировки препарата, оценивать эффективность терапии в различных группах пациентов, наглядно демонстрировать факторы, от которых зависит показатель КДР.

***Цель.*** Разработать математические модели прогнозирования КДР и его коэффициента стандартного отклонения (standard deviation score, SDS) у пациентов с СТГ-дефицитом российской популяции.

***Методы.*** Для моделирования использованы данные 121 пациента, наблюдавшегося в Институте детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ в период с 1978 по 2016 гг. с диагнозом СТГ-дефицит и получавшего рГР от момента установки диагноза до достижения конечного роста. В качестве предикторов моделей использовались 11 признаков - пол, хронологический возраст на момент диагностики СТГ-дефицита, пубертатный статус, форма заболевания, регулярность терапии рГР, SDS роста при рождении, SDS роста на момент диагностики СТГ-дефицита, костный возраст на момент диагностики СТГ-дефицита, коэффициент костный возраст/хронологический, SDS генетически прогнозируемого роста, максимальный стимулированный уровень СТГ при проведении теста с клофелином. Для построения моделей применялись методы множественной линейной регрессии и искусственные нейронные сети (ИНС), использовался пакет программ Statistica v.13.

***Результаты.*** Разработанные ИНС продемонстрировали высокую точность при прогнозировании КДР (среднеквадратическая ошибка - 4,4 см, доля объясняемой дисперсии - 76%) и более низкую точность при прогнозировании SDS КДР (среднеквадратическая ошибка - 0,601 SDS, доля объясняемой дисперсии - 42%). Линейные регрессионные модели, построенные только на количественных предикторах, были существенно худшего качества. Для лучшей полученной ИНС разработана свободно доступная в Интернет программная реализация.

***Заключение.*** Программно реализованная модель для прогнозирования КДР на основе ИНС использует в качестве предикторов доступные для любого врача-клинициста показатели и может использоваться для индивидуального прогнозирования КДР. В перспективе использование более крупных баз данных для моделирования позволит улучшить качество прогнозирования эффективности терапии рГР.

### Ключевые слова

Искусственная нейронная сеть; множественная линейная регрессия; прогнозирование; СТГ-дефицит; инсулиноподобный фактор роста-1; терапия гормоном роста; конечный достигнутый рост

### Title

### Authors

A.E. Gavrilova, E.V. Nagaeva, O.Yu. Rebrova, T. Yu. Shiryaeva.

### Affiliation

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

### Abstract

Англоязычная аннотация будет самостоятельным источником информации для англоговорящих читателей, и должна, по возможности, давать исчерпывающее представление о проведенном исследовании.

***Backgraund:*** *… .*

***Aims:*** *… .*

***Materials and methods:*** *… .*

***Results:*** *… .*

***Conclusions:*** *… .*

### Keywords

Artificial neural network; regression linear model; prediction model; growth hormone deficiency; insulin-like growth factor-I; growth hormone therapy; final height

### Обоснование

Соматотропная недостаточность (СТГ-дефицит) – заболевание, вызванное нарушением синтеза, секреции, регуляции и биологического эффекта СТГ. Выделяют изолированный СТГ-дефицит (ИДГР) и множественный дефицит гормонов аденогипофиза (МДГА). При МДГР единственным компонентом гипопитуитаризма является дефицит гормона роста, а при МДГА, помимо СТГ-дефицита, наблюдается недостаточность еще одного или нескольких тропных гормонов гипофиза (АКТГ, ТТГ, ЛГ, ФСГ, пролактина).

С 1985 г. общепризнанным средством нормализации темпов роста и физического развития ребенка, обусловленной СТГ-дефицитом, является рекомбинантный гормон роста (рГР), высокая эффективность которого многократно доказана [1-4]. Данная терапия является длительной и дорогостоящей, а ответ на лечение у разных детей может значительно варьировать. В последние годы появилась возможность анализировать результаты лечения нескольких поколений детей, длительно получавших терапию рГР и достигших конечного роста, что дает основания для поиска предикторов эффективности лечения. В связи с этим особенно актуальными являются работы, реализующие персонифицированный подход к назначению рГР, который способствует оптимизации эффекта от лечения и затрат на терапию.

Уже на заре применения рГР исследователи пытались найти маркеры и разработать математические модели индивидуального прогнозирования эффективности лечения СТГ-дефицита, которые используются на ранних этапах лечения рГР для расчета долговременного ростового ответа и прогнозирования конечного роста пациента. В настоящее время разработано несколько математических моделей, две из которых прогнозируют скорость роста в первый год терапии рГР (Mortensen НB 1991, [Schönau E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sch%C3%B6nau%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11174832). 2001), одна - суммарный ростовой эффект от момента начала пубертата до достижения КДР (Ranke MB 2003). Три модели прогнозируют КДР и его коэффициент стандартного отклонения (standard deviation score, SDS) (Wikland 2000, [de Ridder MA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=de%20Ridder%20MA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17179199) 2007, [Smyczynska J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Smyczynska%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26454490) 2015). В качестве предикторов для создания этих моделей использовались как доступные на момент начала терапии рГР ауксологические и лабораторные признаки, так и данные, получаемые после начала терапии - длина голени после трех месяцев лечения рГР (модель Mortensen НB), SDS скорости роста до назначения терапии и в первые два года лечения, уровень дезоксипиридинолина в моче (маркера резорбции кости) через 1 месяц после начала терапии рГР, скорость роста через 3 мес. после начала терапии рГР (модель [Schönau E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sch%C3%B6nau%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11174832)). Доля объясняемой моделями дисперсии варьирует от 37% ([de Ridder MA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=de%20Ridder%20MA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17179199)) до 89% ([Schönau E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sch%C3%B6nau%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11174832)). Основными недостатками разработанных ранее моделей являются ограниченные горизонты прогнозирования, недостаточная точность и необходимость использования специфических, не всегда доступных в рутинной практике предикторов, что делает их неудобными для применения клиницистами.

### Цель

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

### Методы

**Дизайн исследования**

Были проанализированы данные 141 пациента (64% мальчики, N=90), наблюдавшихся в Институте детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ в период с 1978 по 2016 гг. по поводу СТГ-дефицита и достигших КР. Период наблюдения составил от 4 до 38 лет. Информация о 23 пациентах (16%) собрана ретроспективно, о 118 (84%) - проспективно. На момент начала терапии рГР 114 человек были допубертатного возраста (81%), 27 пациентов (19%) – пубертатного.

**Критерии соответствия**

Критерии включения в исследуемую группу:

* диагноз СТГ-дефицита, подтвержденный при проведении СТГ-стимуляционных проб с клофелином и/или инсулином (уровень максимального стимулированного СТГ менее 10 нг/мл);
* Достижение КДР;
* Регулярная терапия рГР в течение минимум 3 лет до достижения КДР;
* Клинико-лабораторная компенсация вторичных гормональных недостаточностей в течение периода наблюдения.

Критерии исключения:

* хронологический возраст меньше 16 лет и/или «костный возраст» меньше 15 лет;
* наличие объемных образований гипофиза;
* маленький рост и вес при рождении для гестационного возраста (менее -2 SD соответственно сроку гестации)[16];
* синдромальная задержка роста;
* наличие тяжелых сопутствующих заболеваний;
* декомпенсация по вторичным недостаточностям в течение периода наблюдения.

**Продолжительность исследования**

Период наблюдения за пациентами группы составил от 4 до 15 лет. Рекомендуемая регулярность наблюдения составила однократный визит для клинико-лабораторного обследования в год.

**Описание медицинского вмешательства**

После подтверждения диагноза СТГ-дефицита все пациенты получали заместительную терапию рГР в дозе 0,033 мг/кг в виде ежедневных подкожных инъекций в вечернее время.

**Методы регистрации исходов**

При проведении многомерного анализа наблюдения с пропусками исключаются из него, поэтому мы включали в рассмотрение только такие показатели, по которым доля пропусков в данных была небольшой (не более 10%). В частности, поэтому в число рассматриваемых признаков не были включены результаты анализа мутаций в генах, ответственных за эмбриогенез гипофиза (*ARNT2, GH1, GHRH, GHRHR, GHSR, GLI2, HESX1, LHX3, LHX4, OTX2, PAX6, POU1F1, PROP1, SHH, SOX2, SOX3).*

**Клинико-лабораторные показатели:**

1. Пол (м/ж).
2. Хронологический возраст на момент диагностики СТГ-дефицита (годы, с точностью до дня).
3. Пубертатный статус (допубертатный/пубертатный) определялся согласно классификации Таннера. Объем тестикул при осмотре мальчиков исследовался с помощью орхидометра Прадера.
4. Форма заболевания (ИДГР/МДГА) устанавливалась на основании лабораторных исследований: при изолированном дефиците СТГ пациенту устанавливался диагноз ИДГР, при дефиците двух и более гормонов аденогипофиза (ТТГ, АКТГ, пролактина, ЛГ, ФСГ) – диагноз МДГА.
5. Максимальный стимулированный уровень СТГ при проведении теста с клофелином (нг/мл). Исследование крови проводилось в утренние часы натощак. Клофелин (клонидин) вводился однократно per os в дозе 0,15 мкг/м2 поверхности тела. Уровень СТГ исследовался до введения препарата, а также через 30, 60, 90, 120 минут после введения препарата.
6. Регулярность терапии рГР (да/нет) 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.

**Ауксологические показатели:**

1. SDS роста при рождении - рассчитывался по формуле: SDS роста=(х–Х)/SD, где х - рост ребенка, Х – средний рост для данного хронологического возраста и пола, SD – стандартное отклонение роста для данного хронологического возраста и пола (при рождении для мальчиков Российской популяции SD = 2,02 см, Х=54,79 см, для девочек SD = 2,02 см, Х=53,71 см [12]).
2. SDS роста для хронологического возраста и пола на момент диагностики СТГ-дефицита - рассчитывался для оценки степени отклонения роста пациента от среднего в британской популяции с помощью приложения Auxology (Munich Auxology Project, Kromeyer-Hauschild et al., 2001) по результатам измерения длины тела пациента при помощи механического ростомера с точностью до 0,1 см.
3. SDS генетически прогнозируемого роста (SDS ГПР) - рассчитывался с использованием данных о росте родителей пациента по формуле Tanner: ГПР для мальчиков = [(рост отца + рост матери + 13 см) / 2] ± 7 см; ГПР для девочек = [рост отца + рост матери – 13 см) / 2] ± 7 см [7].
4. Костный возраст пациента (КВ) на момент диагностики СТГ-дефицита (годы, с точностью до месяца). Оценка степени дифференцировки скелета («костного возраста») проводилась по методу Greulich&Pyle по рентгенограмме кистей рук с лучезапястными суставами.
5. Отношение «костный возраст/хронологический возраст» (КВ/ХВ) на момент диагностики СТГ-дефицита было рассчитано арифметически.
6. КДР (см) фиксировался при достижении пациентом хронологического возраста больше 16 лет и/или костного возраста >16 лет у мальчиков и >14 лет у девочек, а также снижении скорости роста менее 2 см в год на фоне терапии рГР.
7. SDS КДР рассчитан с помощью приложения Auxology (по британской популяции).

**Этическая экспертиза**

Этическая экспертиза проведена в Локальном этическом комитете ФГБУ «Эндокринологический научный центр». Протокол ЛЭК № 12 от 22.10.2014 года.

**Статистический анализ**

Анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica v.13 (StatSoft, Inc., США). В качестве параметров распределений количественных признаков использованы медиана (Me), 1-й и 3-й квартили (Q1 и Q3), 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.

Применялись два метода математического моделирования – пошаговая множественная линейная регрессия (МЛР) и искусственные нейронные сети (ИНС). В обоих случаях откликом служили непрерывные признаки - КДР и SDS КДР. МЛР допускает в качестве предикторов только непрерывные признаки. Пошаговый вариант этого анализа позволяет оптимизировать число и набор предикторов в окончательной модели таким образом, чтобы достичь максимальной эффективности модели при минимальном наборе предикторов. ИНС – класс методов математического моделирования, в основе которого лежит бионический принцип сети узлов (нейронов) с множественными входными сигналами (дендритами) и одним выходным сигналом (аксоном). На входной слой сети подаются данные, выходным сигналом является моделируемый отклик (рис. 1). Преимуществом данного класса методов является возможность использовать в качестве предикторов сочетания любых типов признаков как в качестве предикторов, так и в качестве откликов моделей и высокая эффективность результирующих моделей. Ранее было показано, что ИНН являются ценным инструментом создания математических моделей прогнозирования при решении медицинских задач, особенностью которых является малое число наблюдений и необходимость совместного использования качественных и количественных предикторов [7]. В качестве топологий сети тестировались многослойные (3- и 4-слойные) персептроны (МСП), радиальные базисные функции, байесовские и линейные нейронные сети. Оба метода моделирования исключают наблюдения с пропусками из анализа, поэтому количество наблюдений при различных наборах предикторов могло различаться. Для оценки качества модели использовались среднеквадратическая ошибка модели (root mean square error, RMSE), коэффициент детерминации (R2), коэффициенты корреляции наблюдаемых и прогнозируемых величин.

### Результаты

**Объекты (участники) исследования**

Характеристика выборки пациентов, достигших КДР, представлена в табл. 1. Как можно видеть, данные содержат до 9% пропусков (максимальное количество пропусков – по максимальному стимулированному уровню СТГ). Поскольку многомерный анализ исключает наблюдения с пропусками (либо требует заполнения пропусков, что нежелательно, т.к. приводит обычно к смещенным оценкам и завышению качества получаемых моделей), нами были вынужденно удалены все наблюдения с пропусками, после чего осталось 122 наблюдения для проведения регрессионного анализа (в таком анализе участвуют только количественные признаки) и 121 - для применения методов ИНС.

**Основные результаты исследования**

Результаты анализа статистической связи отдельных предикторов с КДР и SDS КДР для 121 полного наблюдения приведены в табл. 2. Наборы признаков, статистически значимо связанные с КДР и SDS КДР, несколько различаются. Наличие либо отсутствие таких связей может использоваться в качестве аргументов при формировании наборов предикторов для построения многофакторных моделей, однако такой подход не является ни единственным, ни заведомо эффективным. Другими возможными способами снижения размерности признакового пространства являются пошаговые процедуры в МЛР, генетический алгоритм, эвристические аргументы (например, сложность или трудоемкость оценки некоторых предикторов).

Поскольку МЛР допускает применение в качестве предикторов лишь количественных признаков, были использованы следующие 7 показателей: SDS роста при рождении, SDS ГПР, хронологический возраст на момент установки СТГ-дефицита, SDS роста на момент установки СТГ-дефицита, КВ на момент установки СТГ-дефицита, КВ/ХВ, максимальный стимулированный уровень СТГ. В выборке было 122 наблюдения с отсутствием пропусков в этих признаках, соответственно, модели строились на этих 122 наблюдениях. Разработаны две модели – для прогнозирования КДР и SDS КДР, их характеристики приведены в табл. 3.

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

С применением метода ИНС строились также модели прогнозирования КДР и SDS КДР, однако теперь в качестве предикторов использовались и 4 бинарных признака. Использовались два набора признаков:

- все признаки (полный набор предикторов),

- признаки, имеющие статистически значимую одномерную связь с прогнозируемыми показателями (сокращенный набор предикторов) (см. Табл. 2).

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

Наилучшие результаты при прогнозировании КДР были получены на моделях многослойного персептрона при применении полного набора предикторов (табл. 4). Общая ошибка на лучшей ИНС (МСП 11:15-4-1:1) составила 4,417 см, а доля объясняемой дисперсии - 76%, 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.

На рис. 2 приведена диаграмма рассеяния фактических и прогнозируемых значений КДР для лучшей полученной ИНС. Видно, что эти значения расположены вблизи линии их совпадения, корреляция этих показателей является сильной (R=0,873, Р<0,001, критерий Спирмена). Наблюдения, расположенные над прямой, имеют переоценку КДР моделью, под прямой – недооценку. Гистограмма распределения остатков модели (разностей между прогнозируемыми и фактическими величинами) приведена на рис. 3. Остатки со средним и стандартным отклонением (-0,08)+4,44 нормально распределены (Р=0,916, критерий Шапиро-Уилка).

Модели прогнозирования SDS КДР с помощью ИНС оказались менее эффективными - лучшая из них, построенная по полному набору предикторов, описана в табл. 4. Доля объясняемой дисперсии оказалась высокой на обучающей выборке, но крайне низкой – на контрольной. Модели, построенные по сокращенному набору предикторов, также оказались неэффективными, что подтверждает нецелесообразность использования критерия наличия одномерных связей предиктора и отклика при формировании набора потенциальных предикторов моделей.

Уравнения моделей ИНС являются громоздкими, поэтому в статье не приводятся, однако лучшая из моделей (МСП (3) 11:15-4-1:1) была в дальнейшем программно реализована, разработан свободно доступный в Интернет программный калькулятор (http://alfa-endo.ru/page/programmnii\_kalkulyator\_rascheta\_konechnogo\_dostig).

### Обсуждение

Возможность прогнозировать КДР - важный инструмент для клинициста. С его помощью можно осуществлять персонализированный подход к терапии рГР у пациентов с СТГ-дефицитом: подбирать дозу рГР, рекомендовать тщательное соблюдение режима и дозировки препарата, оценивать эффективность терапии в различных группах пациентов, наглядно демонстрировать факторы, от которых зависит показатель КДР.

Первые прогностические модели использовались для прогнозирования скорости роста в первый год терапии рГР. Считается, что именно этот год максимально отражает восприимчивость организма пациента к лечению. Однако после того как появилась возможность анализировать поколение детей, регулярно и длительно получавших терапию рГР и достигших роста близкого к конечному (до закрытия зон роста), стали появляться модели, прогнозирующие КДР и его SDS [9, 10]. Стоит отметить, что показатель КДР как у здоровых людей, так и у пациентов с СТГ-дефицитом в зависимости от популяции разный [2, 4]. Для российской популяции социально приемлемым ростом считается рост выше 154 см у женщин и выше 165 см у мужчин [8]. Значительным недостатком большинства известных в настоящее время математических моделей для прогнозирования конечного роста и его SDS являются низкая доля объясняемой дисперсии и достаточно высокая погрешность вычисления. К тому же в этих моделях используется информация, доступная на момент начала терапии рГР, а для расчета КДР детей в зависимости от пубертатного статуса необходимо использовать две разные формулы [9]. Недостатком моделей МЛР (такими являются пять из шести известных моделей) является невозможность использования бинарных предикторов, таких как пол, вид СТГ-дефицита (ИДГР/МДГА), регулярность терапии рГР, пубертатный статус пациентов. Модели ИНС лишены этого недостатка, т.к. позволяют использовать как бинарные, так и количественные предикторы. Первая ИНС для прогнозирования эффективности терапии рГР у пациентов с ИДГР была разработана [Smyczynska J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Smyczynska%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26454490). с коллегами в 2015 г. Она обладает достаточно высокой прогностической точностью при прогнозировании КДР (СКО=3,8 см, R2=77,7%) и более низкой – при прогнозировании SDS КДР (СКО=0,59 SDS, R2=43,0%). Наши модели характеризуются сходной прогностической точностью (СКО=4,4 см, R2=75,9% при прогнозировании КДР, СКО=0,60 SDS, R2=42,4% при прогнозировании SDS КДР), однако учитывают более широкий набор предикторов – форму заболевания, пубертатный статус, регулярность терапии. Учитывая тот факт, что СТГ-дефицит является хроническим заболеванием и требует длительного лечения, а регулярность этого лечения влияет на его успешность [13, 14], последний предиктор представляется очень важным.

Все предикторы, используемые в наших моделях, доступны для оценки практическим врачом-эндокринологом и не требуют малодоступных исследований и частого, динамического наблюдения пациента. Для удобства применения разработанных моделей на практике создан свободно доступный в Интернет программный продукт.

**Ограничения исследования**

Основным ограничением исследования является недостаточное число наблюдений. С этим связана недостаточная эффективность и переобученность полученных моделей, хотя все же методы ИНС позволили получить модель приемлемого качества. Предпринятые попытки снизить число предикторов не привели к улучшению результатов.

### Заключение

ИНС является ценным инструментом для создания эффективных моделей в медицине, в частности при прогнозировании эффективности терапии рГР у пациентов с СТГ-дефицитом. В качестве исходных данных для разработанных нами моделей используются доступные для любого врача-клинициста показатели. Лучшая из разработанных моделей продемонстрировала достаточно высокую прогностическую точность при прогнозировании КДР (ошибка составила 4,417 см, а доля объясняемой дисперсии 75,9%). Модель для прогнозирования SDS КДР была менее качественной (ошибка составила 0,601 SDS, а доля объясняемой дисперсии 42,4%). В перспективе использование более крупных баз данных для моделирования позволит улучшить качество прогнозирования эффективности терапии рГР.

### Дополнительная информация.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с выполнением данного исследования.

**Благодарности.** Коллектив авторов благодарит компанию StatSoft Russia за помощь в генерации программного кода и Фонд поддержки развития филантропии «КАФ» за программную реализацию калькулятора и его размещение в Интернет.

### Список литературы

1. Darendeliler F, Lindberg A, Wilton P. Response to Growth Hormone treatment in isolated growth hormone deficiency versus multiple pituitary hormone deficiency. Hormone Research in Paediatrics, 2011;76: 42–46 DOI: [10.1159/000329161](https://doi.org/10.1159/000329161)
2. Blethen SL, Baptista J, Kuntze J. et al. Adult height in growth hormone (GH)-deficient children treated with biosynthetic GH. The Genentech Growth Study Group. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 418–420. DOI: [10.1210/jcem.82.2.3734](https://doi.org/10.1210/jcem.82.2.3734)
3. Rachmiel M, Rota V, Atenafu E. et al. Final height in children with idiopathic growth hormone deficiency treated with a fixed dose of recombinant growth hormone. Hormone Research 2007; 68: 236–243. DOI: [10.1159/000101427](https://doi.org/10.1159/000101427)
4. Thomas M, Massa G, Bourguignon JP. et al. Final height in children with idiopathic growth hormone deficiency treated with recombinant human growth hormone: the Belgian experience. Hormone Research 2001; 55: 88–94. DOI:[49976](https://doi.org/49976)
5. [Mortensen HB](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mortensen%20HB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=1785287), [Main K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Main%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=1785287), [Michaelsen KF](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Michaelsen%20KF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=1785287) et al. Predicting and monitoring of growth in children with short stature during the first year of growth hormone treatment. [Acta Paediatr Scand.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Predicting+and+monitoring+of+growth+in+children+with+short+stature+during+the+first+year+of+growth+hormone+treatment) 1991; 80(12):1150-1157.
6. [Wikland KA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wikland%20KA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11004238), [Kriström B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kristr%C3%B6m%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11004238), [Rosberg S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rosberg%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11004238) et al. Validated multivariate models predicting the growth response to GH treatment in individual short children with a broad range in GH secretion capacities. [Pediatr Res.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Validated+multivariate+models+predicting+the+growth+response+to+GH+treatment+in+individual+short+children+with+a+broad+range+in+GH+secretion+capacities) 2000; 48(4):475-84. DOI: [10.1203/00006450-200010000-00010](https://doi.org/10.1203/00006450-200010000-00010)
7. [Schönau E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sch%C3%B6nau%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11174832), [Westermann F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Westermann%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11174832), [Rauch F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rauch%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11174832) et al. A new and accurate prediction model for growth response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency. [Eur J Endocrinol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11174832) 2001 Jan;144(1):13-20.
8. [Ranke MB](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ranke%20MB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12955019), [Martin DD](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Martin%20DD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12955019), [Lindberg A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lindberg%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12955019). Prediction model of total pubertal growth in idiopathic growth hormone deficiency: analysis of data from KIGS. [Horm Res.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12955019) 2003; 60:58-59. DOI: [71227](https://doi.org/71227)
9. [de Ridder MA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=de%20Ridder%20MA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17179199), [Stijnen T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Stijnen%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17179199), [Hokken-Koelega AC](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hokken-Koelega%20AC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17179199). Prediction of adult height in growth-hormone-treated children with growth hormone deficiency. [J Clin Endocrinol Metab.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Prediction++of+adult+height+in+growth-hormone-treated+children+with+growth++hormone+deficiency.) 2007; 92(3): 925-931. DOI: [10.1210/jc.2006-1259](https://doi.org/10.1210/jc.2006-1259)
10. [Smyczynska J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Smyczynska%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26454490), [Hilczer M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hilczer%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26454490), [Smyczynska U](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Smyczynska%20U%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26454490) 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.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Neural+network+models+%E2%80%93+a+novel+tool+for++predicting+the+efficacy+of+growth+hormone++%28GH%29+therapy+in+children+with+short+stature) 2015;36(4): 348-353.
11. Реброва О.Ю. Применение методов интеллектуального анализа данных для решения задачи медицинской диагностики. Новости искусственного интеллекта. 2004;(3): 76-80.
12. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению низкорослости у детей и подростков. «Эндокринологические аспекты в педиатрии». Москва; 2013; 7-8.
13. Blethen SL, Baptista J, Kuntze J. et al. Adult height in growth hormone (GH)-deficient children treated with biosynthetic GH. The Genentech Growth Study Group. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 418–420. DOI:[10.1210/jcem.82.2.3734](https://doi.org/10.1210/jcem.82.2.3734)
14. [Rohayem J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rohayem%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27487097), [Drechsel H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Drechsel%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27487097), [Tittel B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tittel%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27487097) et al. Long-Term Outcomes, Genetics, and Pituitary Morphology in Patients with Isolated Growth Hormone Deficiency and Multiple Pituitary Hormone Deficiencies: A Single-Centre Experience of Four Decades of Growth Hormone Replacement. [HormResPaediatr.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27487097) 2016;86(2):106-116. DOI:[10.1159/000448098](https://doi.org/10.1159/000448098)
15. Нормы представлены на сайте ВОЗ http://www.who.int/childgrowth/standards/ru/

### Таблицы

**Табл. 1. Характеристика группы пациентов с КДР (n=141)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Параметры | N | Описательная статистика, абс. частоты и % или Me (Q1; Q3) |
| Пол (м/ж), чел. (%) | 141 | 90/51 (64%/36%) |
| Возраст на момент установки СТГ-дефицита, годы | 140 | 9,62 (6,82; 12,91) |
| Пубертатный статус (допуб/пуб.), чел. (%) | 140 | 114/26 (81%/19%) |
| Диагноз (ИДГР/МДГА), чел. (%) | 141 | 35/106 (25%/75%) |
| Регулярность терапии (да/нет), чел. (%) | 141 | 99/42 (70%/30%) |
| SDS роста при рождении | 132 | 0,56 (-0,38; 1,24) |
| SDS роста на момент диагностики СТГ-дефицита | 139 | -3,39 (-4,16; -2,83) |
| КВ на момент диагностики СТГ-дефицита, годы | 133 | 6,0 (3,0; 8,0) |
| КВ/ХВ | 133 | 0,58 (0,48; 0,68) |
| КДР, см, в т.ч. у девочек,у мальчиков | 141 | 166,0 (160,0; 173,1)158,0 (153,8; 162,3)171,0 (165,0; 176,0) |
| Доля пациентов, не достигших социально приемлемой нормы [8], чел. (%): всегодевочек (<154 см)мальчиков (<165 см) | 141 |  32 (23%) 13 (25%) 19 (21%) |
| SDS КДР | 141 | -0,67 (-1,37; 0,15) min= - 4,00 max=1,80 |
| SDS ГПР  | 131 | -0,03 (-0,56; 0,42) |
| Максимальный стимулированный уровень СТГ, нг/мл | 129 | 0,66 (0,20; 2,20) |

**Табл. 2. Характеристика одномерных статистических связей потенциальных предикторов с моделируемыми откликами (n=121)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Потенциальные предикторы | Отклик: КДР | Отклик: SDS КДР |
| Мe (Q1; Q3) | Р, тест Манна-Уитни | Мe (Q1; Q3) | Р, тест Манна-Уитни |
| Пол: муж. (n=78), жен. (n=43) | 171 (166; 176)159 (154; 163) | **<0,001\*** | -0,45 (-1,31; 0,27)-0,67 (-1,34; 0,16) | 0,649 |
| Диагноз: МДГА (n=89),  ИДГР (n=32) | 167 (160; 175)165 (159; 171) | 0,323 | -0,34 (-1,26; 0,48)-0,93 (-1,52; -0,49) | 0,006 |
| Пубертатный статус: пуб. (n=24), допуб. (n=97) | 162 (158; 170)168 (161; 175) | 0,069 | -0,71 (-1,39; -0,27)-0,45 (-1,31; 0,23) | 0,344 |
| Регулярность терапии: да (n=88), нет (n=33) | 169 (164; 176)158 (154; 161) | **<0,001** | -0,29 (-1,08; 0,42)-1,22 (-1,85; -0,67) | **<0,001** |
| Потенциальные предикторы | Отклик: КДР | Отклик: SDS КДР |
| Коэффициенты корреляции | Р, тест Спирмена | Коэффициенты корреляции | Р, тест Спирмена |
| SDS роста при рождении | 0,105 | 0,249 | 0,078 | 0,392 |
| SDS целевого роста | 0,340 | **<0,001** | 0,365 | **<0,001** |
| Возраст при постановке диагноза (лет) | -0,208 | 0,022 | -0,216 | 0,017 |
| SDS роста при постановке диагноза  | 0,457 | **<0,001** | 0,295 | **0,001** |
| Костный возраст (лет) | -0,202 | 0,026 | -0,262 | **0,004** |
| Отношение костного возраста к хронологическому  | -0,105 | 0,251 | -0,185 | 0,042 |
| Максимальный СТГ, нг/мл | 0,127 | 0,164 | -0,016 | 0,866 |

\* Жирным шрифтом выделены результаты, которые являются статистически значимыми после применения поправки Бонферрони.

**Табл. 3. Характеристики множественных линейных регрессионных моделей (n=122)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Характеристика | Моделирование КДР | Моделирование SDS КДР |
| Коэффициенты уравнений регрессии для предикторов: |
| * SDS роста при рождении
 | - | - |
| * SDS генетически прогнозируемого роста
 | 2,112 | 0,313 |
| * Возраст на момент установки СТГ-дефицита, годы
 | - | - |
| * SDS роста на момент установки СТГ-дефицита
 | 3,160 | 0,268 |
| * Костный возраст на момент установки СТГ-дефицита, годы
 | -0,493 | -0,082 |
| * Коэффициент КВ/ХВ
 | - | - |
| * Максимальный стимулированный уровень СТГ, нг/мл
 | - | -0,077 |
| Константа | 180,5 | 0,989 |
| Стандартная ошибка  | 7,79 см | -0,93 SDS |
| Р (уровень статистической значимости модели)  | <0,001 | 0,006 |
| Доля объясняемой дисперсии R2 | 27% | 26% |

**Табл. 4. Характеристики разработанных моделей искусственных нейронных сетей (n=121)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Характеристика | Моделирование КДР | Моделирование SDS КДР |
| Полный набор предикторов | Сокращенный набор предикторов | Полный набор предикторов | Сокращенный набор предикторов |
| Количество предикторов | 11 | 4 | 11 | 4 |
| Архитектура сети | МСП (3) 11:15-4-1:1 | МСП (3) 4:4-4-1:1 | МСП (3) 11:15-9-1:1 | МСП (3) 4:4-10-1:1 |
| Среднеквадратическая ошибка (RMSE): - все наблюдения, - обучающая выборка, - контрольная выборка |  4,417 см4,129 см5,033 см |   5,546 см5,495 см5,664 см |  0,601 SDS0,404 SDS0,911 SDS |     0,823 SDS0,840 SDS0,784 SDS |
| Доля объясняемой дисперсии (R2): - все наблюдения, - обучающая выборка, - контрольная выборка |   75,9%77,6%72,4% |  62,0%60,1% 65,5% |  42,4%86,0%28,0% | 43,7%35,7%59,8% |
| Коэффициент корреляции Спирмена:- все наблюдения, - обучающая выборка, - контрольная выборка |   0,8730,8820,823 |  0,7840,7660,830 |  0,8240,9330,545 |  0,5770,5090,709 |

### Рисунки



Рис. 1. Схематическое изображение 3-слойного персептрона – одной из наиболее популярных топологий искусственных нейронных сетей. Между входным слоем (из 10 нейронов - слева) и выходным слоем (из 1 искусственного нейрона – справа) расположен слой из 6 скрытых искусственных нейронов.

Рис. 2. Диаграмма рассеяния фактических значений КДР (ось абсцисс) и прогнозируемых с помощью трехслойного персептрона 11:15-4-1:1 значений (ось ординат)

Рис. 3. Гистограмма распределения остатков модели ИНС для прогнозирования КДР (разностей между фактическими и прогнозируемыми величинами).

### Информация об авторах

**\*Гаврилова Анна Евгеньевна**, клин.асп. Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России [Anna E. Gavrilova, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, улица Дм.Ульянова, д.11 [address: 11 Dm.Ulyanovastreet, 117036 Moscow, Russia]; телефон: 8-903-256-27-32; SPIN: 2022-8974, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3628-3079>; e-mail: Gavrilova340@yandex.ru.

**Нагаева Елена Витальевна**, к.м.н., ведущий научный сотрудник отд. тиреодологии, репродуктивного и соматического развития Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России [Elena V. Nagaeva, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 4878-7810; ORCID: <http://orcid.org/>[0000-0001-6429-7198](http://orcid.org/0000-0001-6429-7198); e-mail: nagaeva\_ev@mail.ru.

**Ширяева Татьяна Юрьевна**, к.м.н., зав. отд. тиреодологии, репродуктивного и соматического развития Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России [Tatiana Yu. Shiryaeva, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 1322-0042; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2604-1703>; e-mail: tasha-home@list.ru.

**Реброва Ольга Юрьевна**, д.м.н., проф. каф. эндокринологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России [Olga Yu. Rebrova, PhD]; eLibrary SPIN: [7360-3254](http://elibrary.ru/author_profile.asp?authorid=11123); ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6733-0958>; e-mail: o.yu.rebrova@gmail.com.