

# Клинико-генетические особенности пациентов с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза, обусловленным мутациями в гене *PROPI*: эффективность терапии рекомбинантным гормоном роста

© А.Е. Гаврилова\*, Е.В. Нагаева, Т.Ю. Ширяева, О.Ю. Реброва, А.Н. Тюльпаков, В.А. Петеркова, И.И. Дедов

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

**Обоснование.** Одной из наиболее частых причин множественного дефицита гормонов аденогипофиза (МДГА) являются генетические дефекты в гене *PROPI*. Дефицит фактора *PROPI* приводит к недостаточности функции соматотрофов, лактоотрофов, тиреотрофов, кортикотрофов и гонадотрофов. В настоящее время появилась возможность проводить крупные популяционные исследования пациентов с генетически обусловленным МДГА, описывать их клинико-генетическую гетерогенность и оценивать эффективность длительной терапии данной группы больных рекомбинантным гормоном роста (рГР).

**Цель.** Оценить спектр мутаций в гене *PROPI* в российской популяции пациентов с МДГА, частоту и возраст возникновения компонентов гипопитуитаризма, эффективность терапии рГР.

**Методы.** Проанализированы данные 27 пациентов, наблюдавшихся в Институте детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ в 1978—2016 гг., с диагнозом МДГА и генетически подтвержденными мутациями в гене *PROPI*. МДГА устанавливался на основании лабораторных данных и стимуляционных проб, характеризующих функциональную активность гипофиза. Молекулярно-генетическое исследование проводилось методом высокопроизводительного параллельного секвенирования. Использовалась разработанная в отделении наследственных эндокринопатий ФГБУ ЭНЦ панель праймеров CustomAmpliseq\_HP, охватывающая кодирующие области следующих генов: *ARNT2*, *GHI*, *GHRH*, *GHRHR*, *GHSR*, *GLI2*, *HESX1*, *LHX3*, *LHX4*, *OTX2*, *PAX6*, *POU1F1*, *PROPI*, *SHH*, *SOX2*, *SOX3*. Все пациенты получали терапию рГР в ростостимулирующей дозе от момента диагностики СТГ-дефицита до достижения конечного роста. Эффективность терапии оценивалась сравнением конечного достигнутого роста с генетически прогнозируемым.

**Результаты.** В обследованной когорте пациентов с МДГА, обусловленного мутациями в гене *PROPI*, преобладали несемейные случаи ( $n=23$ ), лишь две пациентки были одноплечтарными сестрами-близнецами, двое других пациентов — родными братом и сестрой. При анализе распределения мутаций в гене *PROPI* выявлена hot-point мутация, с.301\_302delAG, отмечающаяся у 24 пациентов (89%, 95% ДИ 71%; 98%). Мутация в локусе с.150delA встретилась у 11 пациентов (41%, 95% ДИ 22%; 61%). Два пациента имели другие мутации (с.629delC и с.43\_49delGGGCGAG). Тотальный СТГ-дефицит выявлен у всех пациентов. Частота вторичного гипотиреоза (ВГТ) у пациентов изученной выборки — 78% (95% ДИ 58%; 91%) на момент диагностики СТГ-дефицита и 100% (95% ДИ 81%; 100%) на момент достижения конечного роста. Частота вторичного гипогонадизма (ВГГ) на момент достижения конечного роста — 100% (95% ДИ 81%; 100%), а частота вторичного гипокортицизма (ВГК) — 41% (95% ДИ 22%; 61%). Нормальный уровень пролактина выявлен у 83% (95% ДИ 65%; 94%) пациентов. На момент «закрытия зон роста» пациенты, получавшие терапию рГР в ростостимулирующей дозе, достигли генетически прогнозируемого конечного роста.

**Заключение.** Наиболее частой мутацией в гене *PROPI*, по нашим данным, является удаление оснований АГ в кодоне 101 (с.301\_302 delAG) — 89% (95% ДИ 71%; 98). У пациентов с МДГА, обусловленным мутациями в гене *PROPI*, отмечается тотальный СТГ-дефицит и в 100% случаев диагностируется вторичный гипотиреоз и вторичный гипогонадизм. Возможность отсроченной манифестации компонентов гипопитуитаризма требует регулярного скрининга уровня тропных гормонов для своевременного назначения заместительной терапии и предотвращения развития жизнеугрожающих состояний. Терапия рГР высокоэффективна при СТГ-дефиците, обусловленном мутациями в гене *PROPI*, и позволяет пациентам достичь генетически прогнозируемого роста в случае ранней диагностики недостаточности гормона роста.

**Ключевые слова:** множественный дефицит гормонов аденогипофиза (МДГА), ген *PROPI*, СТГ-дефицит, рекомбинантный гормон роста (рГР).

## Clinical and genetic features of patients with multiple anterior pituitary hormone deficiency caused by mutations in the *PROPI* gene; the efficacy of recombinant growth hormone therapy

© Anna E. Gavrilova\*, Elena V. Nagaeva, Tatiana Yu. Shiryayeva, Olga Yu. Rebrova, Anatoly N. Tiulpakov, Valentina A. Peterkova, Ivan I. Dedov

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

**Rationale.** One of the most common causes of multiple anterior pituitary hormone deficiency (MPHD) is genetic defects in the *PROPI* gene. *PROPI* deficiency leads to malfunction of somatotrophs, lactotrophs, thyrotrophs, corticotrophs, and gonadotrophs. Now, there is an opportunity to conduct large-scale population studies of patients with genetic MPHD, describe their clinical and genetic heterogeneity, and evaluate the efficacy of long-term therapy of these patients with a recombinant growth hormone (rGH). **Aim.** The study aim was to assess the spectrum of *PROPI* gene mutations in the Russian population of MPHD patients, rate and expected age of hypopituitarism components, and efficacy of rGH therapy.

**Material and methods.** We analyzed the data of 27 patients diagnosed with MPHD and genetically confirmed mutations in the *PROPI* gene who were treated at the Institute of Pediatric Endocrinology of the Endocrinology Research Center (ERC) in 1978—2016. MPHD was diagnosed based on laboratory data and stimulatory tests characterizing the functional activity of the pituitary gland. The molecular genetic study was performed using high-performance parallel sequencing. We used a custom Am-

pliseq\_HP primer panel developed at the Department of Hereditary Endocrinopathies of the ERC, which included coding regions of the following genes: *ARNT2*, *GH1*, *GHRH*, *GHRHR*, *GHSR*, *GLI2*, *HESX1*, *LHX3*, *LHX4*, *OTX2*, *PAX6*, *POU1F1*, *PROP1*, *SHH*, *SOX2*, and *SOX3*. All patients received rGH therapy at a growth-stimulating dose from the time of GH deficiency diagnosis until final height completion. We evaluated the efficacy of therapy by comparing the achieved final height with the genetically expected one.

**Results.** Non-familial cases prevailed (N=23) in the study cohort of patients with MPHD caused by mutations in the *PROP1* gene; only two patients were monozygotic twin sisters; the other two patients were siblings. An analysis of the distribution of *PROP1* gene mutations revealed a hot-point mutation c.301\_302delAG in 24 patients (89%, 95% CI 71%; 98%). A mutation in the c.150delA locus occurred in 11 patients (41%, 95% CI 22%; 61%). Two patients had other mutations (c.629delC and c.43\_49delGGGCGAG). Total GH deficiency was detected in all patients. The rate of secondary hypothyroidism (SHT) in patients of the study sample was 78% (95% CI 58%; 91%) at the time of diagnosis of GH deficiency and 100% (95% CI 81%; 100%) at the time of final height. The rate of secondary hypogonadism (SHG) at the time of final height was 100% (95% CI 81%; 100%), and the rate of secondary hypocorticism (SHC) was 41% (95% CI 22%; 61%). The normal level of prolactin was detected in 83% (95% CI 65%; 94%) of patients. At the time of growth plate closure, patients receiving rGH therapy at the growth-stimulating dose achieved the genetically expected final height.

**Conclusion.** According to our findings, the most common mutation in the *PROP1* gene is a deletion of AG nucleotides in the 101 codon (c.301\_302 delAG), which is found in 89% (95% CI 71%; 98) patients. Patients with MPHD caused by mutations in the *PROP1* gene have total GH deficiency and are diagnosed with secondary hypothyroidism and secondary hypogonadism in 100% of cases. The possibility of delayed manifestation of hypopituitarism components requires regular screening of tropic hormone levels for the timely start of substitution therapy and prevention of life-threatening conditions. rGH therapy is highly effective for GH deficiency caused by *PROP1* gene mutations and allows patients to achieve the genetically expected height in the case of early diagnosis of growth hormone deficiency.

**Keywords:** multiple anterior pituitary hormone deficiency (MPHD), gene *PROP1*, GH deficiency, recombinant growth hormone (rGH).

Множественный дефицит гормонов аденогипофиза (МДГА) является редким заболеванием, которое возникает в результате нарушения функций гипофиза и характеризуется дефицитом гормона роста (СТГ-дефицитом), а также одного или более других тропных гормонов.

В детском возрасте в большинстве случаев имеет место врожденный гипопитуитаризм. Точные причины развития заболевания остаются неясными [1]. Описания семейных случаев МДГА послужили поводом для поиска молекулярно-генетических причин развития данного состояния.

За последние 20 лет обнаружен целый ряд генов, мутации в которых вызывают развитие гипопитуитаризма. К ним относятся: *ARNT2*, *GH1*, *GHRH*, *GHRHR*, *GHSR*, *GLI2*, *HESX1*, *LHX3*, *LHX4*, *OTX2*, *PAX6*, *POU1F1*, *PROP1*, *SHH*, *SOX2*, *SOX3* [2].

Известно, что мутации в гене *PROP1* являются наиболее частой причиной возникновения генетически обусловленного МДГА у детей. По данным литературы, мутации именно этого гена встречаются в 50–80% семейных случаев МДГА [3].

В 1996 г. M.W. Sornson с коллегами впервые обнаружили мутации гена *PROP1* у карликовых мышей Ames [4]. Первая работа по идентификации мутаций в гене *PROP1* у человека была опубликована в 1998 г. [5]. Данный ген картирован на длинном плече 5 хромосомы (5q35) и состоит из трех экзонов. Ген *PROP1* кодирует белок, состоящий из 226 аминокислот. Этот белок необходим для экспрессии гена *POU1F1* и дифференцировки *POU1F1*-зависимых клеточных клонов (соматотрофов, лактоотрофов и тиреотрофов, гонадотрофов) [2, 3].

Многообразие клинических проявлений компонентов МДГА у пациентов с мутациями в гене

*PROP1* послужило причиной его прицельного изучения. В литературе имеются лишь немногочисленные описания пациентов с мутациями в данном гене, регулярно и длительно получавших терапию рГР и достигших конечного роста [16–18]. Опубликованные работы свидетельствуют о высокой эффективности лечения рГР: все дети достигли генетически прогнозируемого роста.

Исследование большой группы пациентов с мутациями в гене *PROP1*, регулярно получавших терапию рГР и достигших конечного роста, позволит объективно оценить эффективность данного лечения.

Представляет интерес и распространенность мутаций в гене *PROP1* в различных популяциях. В настоящее время выявлено как минимум 24 различные мутации данного гена [26], однако крупные популяционные исследования, отражающие характер распространения этих мутаций, не опубликованы. Известно лишь, что наиболее частыми типами мутаций являются делеция двух пар оснований в кодоне 101 (301-302delAG) и делеция одной пары оснований в кодоне 50 (150delA) [19].

Целью данного исследования являлась оценка спектра мутаций в гене *PROP1* среди пациентов российской популяции, частоты и возраста возникновения компонентов МДГА, аутологических параметров до и после лечения рГР.

## Материал и методы

### Дизайн исследования

Были проанализированы данные 27 человек (48% — мальчики,  $n=13$ ), наблюдавшихся в Институ-

те детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ в 1978—2016 гг. по поводу МДГА с генетически подтвержденными мутациями в гене *PROPI*. Информация о 18 пациентах собрана ретроспективно, о 9 пациентах — проспективно (период проспективного наблюдения составлял от 2 до 5 лет).

Все пациенты были рождены от неблизкородственных здоровых родителей. У 4 человек заболевание носило семейный характер: две пациентки были однояйцевыми сестрами-близнецами, двое других — родными братом и сестрой. У 23 пациентов группы семейные варианты МДГА были исключены.

### Критерии соответствия

Критерии включения в исследуемую группу: диагноз СТГ-дефицита, подтвержденный пробамми с клофелином и/или инсулином (уровень максимального стимулированного СТГ <10 нг/мл); мутации в гене *PROPI* подтвержденные с помощью молекулярно-генетического анализа; — хронологический возраст <16 лет и/или «костный возраст» <15 лет для группы пациентов, не достигших конечного роста и продолжающих терапию рГР; хронологический возраст >16 лет и/или «костный возраст» >15 лет для группы пациентов достигших конечного роста; длительность терапии рГР не менее 2 лет на момент включения в исследование.

Критерии исключения: отсутствие мутации в гене *PROPI* по данным молекулярно-генетического анализа; наличие объемных образований гипофиза; наличие тяжелых сопутствующих заболеваний.

### Условия проведения

Проанализированы данные 27 человек, проживающих в разных городах Российской Федерации и наблюдавшихся в Институте детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ в 1978—2016 гг. Не проводилась оценка связи между территорией проживания пациента, спектром мутаций в гене *PROPI*, частотой и возрастом возникновения компонентов гипопитуитаризма, а также эффективностью терапии рГР.

### Продолжительность исследования

Период наблюдения составил от 2 до 38 лет.

### Описание медицинского вмешательства

После обследования в соответствии с Национальным консенсусом по диагностике и лечению соматотропной недостаточности [4] и установления диагноза «СТГ-дефицит» пациенты получали заместительную терапию рГР в расчетной дозе 0,033 мг/кг/сут непрерывно до достижения конечного роста.

### Основной исход исследования

Конечный рост пациентов оценивался после достижения хронологического возраста >16 лет и/или «костного возраста» >15 лет, а также при выявлении снижения скорости роста менее чем 2 см в год на фоне терапии рГР.

### Анализ в подгруппах

Пациенты, хронологический возраст которых на момент анализа данных был <16 лет и/или «костный возраст» которых был <15 лет, отнесены к группе «продолжающих терапию рГР» ( $n=9$ ) и не участвовали в оценке эффективности терапии рГР. Пациенты, хронологический возраст которых на момент анализа был >16 лет и/или «костный возраст» которых был >15 лет, отнесены к группе «достигших конечного роста» ( $n=18$ ). Эти пациенты участвовали в оценке эффективности терапии рГР. В оценке спектра мутаций в гене *PROPI*, частоты и возраста возникновения компонентов МДГА участвовали пациенты обеих групп.

### Методы регистрации исходов

Значительное отставание в росте (более  $-2$  SD) и низкие темпы роста послужили причиной для обращения в ФГБУ ЭНЦ. Измерение длины тела проводилось при помощи механического ростомера с точностью до 0,1 см. Для оценки степени отклонения роста пациента от среднего в популяции рассчитывался коэффициент стандартного отклонения — SDS (Standard Deviation Score) с помощью приложения Auxology (Munich Auxology Project, Kromeyer-Hauschild et al., 2001). Генетически прогнозируемый рост и его SDS также рассчитывались с помощью приложения Auxology.

Для оценки соматотропной функции гипофиза проводились провокационные тесты с клофелином и/или инсулином. Тотальный СТГ-дефицит диагностировался при максимальной стимулированной концентрации соматотропного гормона (СТГ) <7,0 нг/мл, парциальный — от 7,0 нг/мл до 10 нг/мл.

Критерием диагностики вторичного гипотиреоза (ВГТ) являлся сниженный уровень свободного Т4 (св.Т4), при нормальном или умеренно повышенном базальном уровне ТТГ.

Стимуляционная проба с гонадолиберинем (ЛГ-РГ) была проведена лишь двум девочкам и одному мальчику. «Костный возраст» на момент проведения пробы был 12 и 12,5 года у девочек и 13 лет у мальчика. Подъем уровня ЛГ <10 Ед/л оценивался как вторичный гипогонадизм (ВГГ).

Остальным пациентам ( $n=15$ ), ввиду достижения хронологического возраста >14 лет и «костного возраста», характерного для начала пубертата, диагноз ВГГ был установлен на основании крайне низких базальных показателей ЛГ, ФСГ, эстрадиола у девочек и тестостерона у мальчиков и отсутствия признаков

Таблица 1. Характеристика группы пациентов с мутациями гена *PROPI*

Параметр	Все пациенты (n=27)	Мальчики (n=13)	Девочки (n=14)	P <sub>мал-дев</sub> , тест Манна—Уитни
Возраст пациентов на момент диагностики СТГ-дефицита, годы	6,16 (5,32; 7,56)	5,72 (4,72; 6,56)	7,49 (5,56; 10,72)	0,16
Костный возраст на момент диагностики СТГ-дефицита, годы	2,0 (2,0; 4,0)	2,5 (2,0; 3,5)	2,0 (2,0; 8,0)	0,96
Максимальный стимулированный уровень СТГ, нг/мл	0,50 (0,10; 3,30)	0,60 (0,10; 3,10)	0,30 (0,10; 3,30)	0,57
Рост пациентов на момент начала терапии рГР, см	97,90 (90,50; 106,00)	96,70 (90,50; 104,60)	99,65 (91,00; 113,75)	0,76
SDS роста на момент начала терапии рГР	-3,77 (-4,46; -3,06)	-3,25 (-4,25; -2,99)	-4,06 (-5,49; -3,14)	0,18
Скорость роста в первый год терапии рГР, см	14,75 (12,91; 17,01)	13,51 (11,98; 17,01)	14,79 (12,91; 17,61)	0,25
SDS скорости роста в первый год терапии рГР	10,91 (7,76; 11,58)	11,08 (7,05; 11,56)	8,97 (7,76; 15,36)	0,52

полового развития. Стадия полового развития оценивалась клинически по классификации Таннера.

Диагностическим критерием вторичного гипокортицизма (ВГК) являлся низкий базальный уровень кортизола (утром <175 нмоль/л) и низкий стимулированный уровень кортизола при инсулиновой гипогликемии (<540 нмоль/л). Тест с синтетическим АКТГ не проводился в связи с тем, что данный препарат не зарегистрирован на территории РФ.

Гипопрولاктинемия диагностировалась при низком уровне пролактина (<90 мЕд/л).

Для оценки степени дифференцировки скелета («костного возраста») использовался метод Greulich & Pyle.

Молекулярно-генетическое исследование проводилось методом высокопроизводительного параллельного секвенирования. Использовалась разработанная в отделении наследственных эндокринопатий ФГБУ ЭНЦ (зав. отделением — д.м.н. А.Н. Тюльпаков) панель праймеров CustomAmpliseq\_HP, охватывающая кодирующие области следующих генов: *ARNT2*, *GHI*, *GHRH*, *GHRHR*, *GHSR*, *GLI2*, *HESX1*, *LHX3*, *LHX4*, *OTX2*, *PAX6*, *POU1F1*, *PROPI*, *SHH*, *SOX2*, *SOX3*.

Секвенирование осуществляли на полупроводниковом секвенаторе PGM (IonTorrent, «Life Technologies», США). Биоинформатическая обработка результатов секвенирования проведена с помощью программного модуля TorrentSuite 4.2.1 (IonTorrent, «Life Technologies», США) и пакета программы Anovar (версия 2014Nov12).

Для подтверждения изменений в гене *PROPI* проводили секвенирование соответствующих участков по Сенгеру с использованием специфических праймеров.

Восьми пациентам генетическое исследование было выполнено в лаборатории ДНК-анализа GeNeSIS Лейпцига, Германия (GeNeSIS DNA Laboratory, Leipzig University Children's Hospital, Leipzig, Germany), руководитель лаборатории профессор R. Pfaffle.

### Этическая экспертиза

Этическая экспертиза протокола проведения исследования проведена в локальном этическом комитете ФГБУ «Эндокринологический научный центр», протокол №12 от 22.10.2014.

### Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica v.8.0 («StatSoft Inc.», США). В качестве параметров распределений количественных данных использованы медиана, 1-й и 3-й квартили. Для сравнения независимых групп по количественному признаку использовался тест Манна—Уитни, для сравнения зависимых групп — тест Вилкоксона. Пороговым уровнем статистической значимости считался 0,05.

Результаты проверки статистических гипотез приведены в **табл. 1, 5**.

Для результатов, представленных в **табл. 1**, корректировка на ПМС не требовалась, так как ни одна из нулевых гипотез не была отклонена.

Для результатов, представленных в **табл. 5**, корректировка на ПМС не проводилась, так как 8 из 10 нулевых гипотез не были отклонены, а остальные 2 нулевые гипотезы были отклонены с высоким уровнем значимости, причем даже применение поправки Бонферрони не привело бы к их неотклонению (при скорректированном уровне значимости  $0,05/10=0,005$ ).

Были рассчитаны 95% доверительные интервалы (ДИ) для относительных частот.

### Результаты

#### Объекты (участники) исследования

Возраст пациентов (n=27) на момент диагностики СТГ-дефицита составил 6,16 года (5,32; 7,56). На момент анализа данных 18 пациентов (44% — маль-

Таблица 2. Результаты пробы с ЛГ-РГ у 3 пациентов с мутациями гена *PROPI*

	1/Ж	2/Ж	3/М
Хронологический возраст, годы	16,32	15,64	17,08
«Костный возраст», годы	12,5	12,0	13,0
Базальный уровень ЛГ, Ед/л	0,1	0,1	0,3
Базальный уровень ФСГ, Ед/л	0,1	0,1	0,1
Максимальный стимулированный уровень ЛГ, Ед/л	0,1	0,1	0,7
Максимальный стимулированный уровень ФСГ, Ед/л	0,1	0,8	1,3
Базальный уровень тестостерона, нмоль/л			0,7
Базальный уровень эстрадиола, пмоль/л	20	—	

чки,  $n=8$ ) достигли конечного роста, остальные дети продолжают терапию рГР в связи с детским возрастом и «открытыми зонами роста». Продолжительность терапии рГР у 18 человек, достигших конечного роста, составила 9,64 года (5,00; 11,16).

Рост пациентов на момент начала терапии рГР составил 97,90 см (90,50; 106,00) ( $n=27$ ). У всех 27 пациентов отмечалась крайне выраженная степень низкорослости: медиана SDS роста на момент диагностики СТГ-дефицита =  $-3,77$  ( $-4,46$ ;  $-3,06$ ). Более выраженное отставание в росте отмечалось у девочек (см. табл. 1) и было связано с несколько более поздней диагностикой СТГ-дефицита. Однако статистически значимых различий SDS роста на момент диагностики СТГ-дефицита между мальчиками и девочками, получено не было ( $p=0,18$ ) (см. табл. 1).

Всем пациентам диагноз «тотальный СТГ-дефицит» был установлен на основании крайне низкого стимулированного уровня СТГ при пробе с клофелином (максимальный стимулированный уровень СТГ 0,50 нг/мл (0,10; 3,30)) ( $n=27$ ). Четверем пациентам была дополнительно проведена проба с инсулином. Данная проба также подтвердила тотальный СТГ-дефицит (максимальная концентрация СТГ от 0,6 до 1,96 нг/мл). Медиана «костного возраста» на момент диагностики СТГ-дефицита составила 2,0 года (2,0; 4,0). Значительное отставание «костного возраста» от хронологического отмечалось у всех пациентов (см. табл. 1).

### Основные результаты исследования

На момент диагностики СТГ-дефицита ВГТ диагностирован у 21 человека (78%; 95% ДИ 58%; 91%). Десяти пациентам (48%; 95% ДИ 30%; 66%) диагноз ВГТ был установлен одновременно с СТГ-дефицитом, 11 (52%, 95% ДИ 34%; 70%) — ранее. Медиана возраста диагностики ВГТ составила 6,24 года (4,40; 9,32). Уровень св.Т4 — 6,40 пмоль/л (4,43; 7,50), базального ТТГ — 1,50 мЕд/л (0,47; 2,26). Все пациенты получали терапию левотироксином с регулярной коррекцией дозы. Среди лиц, достигших конечного роста, ВГТ был выявлен у 100% (95% ДИ 81%; 100%) пациентов ( $n=18$ ).

Оценить распространенность ВГТ на момент диагностики СТГ-дефицита не представлялось возможным, так как все пациенты были допубертатного возраста. Однако при анализе архивных данных пациентов, достигших конечного роста ( $n=18$ ), установлено, что на момент анализа данных у всех пациентов был диагностирован ВГТ. Возраст на момент диагностики составил 16,56 года (14,56; 17,08), «костный возраст» у мальчиков — 14,0 года (14,0; 14,5), у девочек — 13,0 года (13,0; 14,0). При этом базальный уровень ЛГ составил 0,70 Ед/л (0,2; 1,5), ФСГ — 0,90 Ед/л (0,50; 1,20), тестостерона — 0,70 нмоль/л (0,10; 1,00), эстрадиола — 21,5 нмоль/л (20,00; 23,00).

Двум девочкам, «костный возраст» которых на момент диагностики ВГТ соответствовал 12 и 12,5 года, и одному мальчику, «костный возраст» которого соответствовал 13 годам, были проведены пробы с ЛГ-РГ (табл. 2).

ВГК на момент диагностики СТГ-дефицита не был выявлен ни у одного пациента, на момент анализа данных выявлен у 11 человек (41%, 95% ДИ 25%; 58%). Медиана возраста диагностики ВГК составила 9,40 года (9,16; 13,32), базальный уровень кортизола — 95,0 нмоль/л (82,0; 98,7).

Одной из особенностей МДГА у пациентов с мутациями в гене *PROPI* является дефицит пролактина. Данное состояние у детей и подростков не имеет клинических проявлений и не требует лечения. В нашем исследовании на момент достижения конечного роста абсолютное большинство пациентов ( $n=15$ , 83%, 95% ДИ 65%; 94%) имели нормальный уровень базального пролактина 189,50 мЕд/л (95,60; 250,30). Лишь у 3 пациентов (17%, 95% ДИ 17%; 35%) был выявлен низкий базальный уровень пролактина.

Впервые в российской популяции на большой группе пациентов проведен анализ характера мутаций в гене *PROPI* (табл. 3). Среди 27 пациентов имелось только 4 семейных случая заболевания, тогда как большинство аналогичных ранее проведенных исследований базировались на анализе именно семейных случаев.

Таблица 3. Мутации в гене *PROPI* у 27 пациентов российской популяции

Локализация мутации	Число пациентов
c.301_302delAG p.L102CfsX8/ c.301_302delAG p.L102CfsX8	14
c.150delA p.R43DfsX112/ c.301_302delAG p.L102CfsX8	8
c.150delA p.R43DfsX112/ c.150delA p.R43DfsX112	3
c.629delC p.P210HfsX26/c301_302delAG pL102CfsX8	1
c.43_49delGGGCGAG p.G15SfsX148/c301_302delAG pL102CfsX8	1

Таблица 4. Характеристика группы пациентов с мутациями в гене *PROPI*, достигших конечного роста

Характеристика	Вся группа (n=18)	Мальчики (n=8)	Девочки (n=10)	$P_{\text{мал-лев}}$ , тест Манна–Уитни
Конечный рост пациентов, см	167,3 (161,0; 175,0)	176,0 (172,0; 181,1)	162,6 (158,8; 167,3)	0,003
Генетически прогнозируемый рост, см	168,5 (163,0; 176,5)	177,5 (174,2; 179,2)	163,0 (162,5; 168,0)	0,001
$r$ , тест Вилкоксона	0,80	0,69	0,39	
Конечный рост пациентов (SDS)	0,24 (–0,41; 0,88)	0,24 (–0,41; 0,98)	0,09 (–0,56; 0,88)	0,88
Генетически прогнозируемый рост (SDS)	0,27 (–0,03; 0,72)	0,42 (–0,07; 0,68)	0,16 (0,08; 1,00)	0,978
$r$ , тест Вилкоксона	0,60	0,46	0,85	

Наиболее частой мутацией в гене *PROPI* в нашем исследовании оказалась c.301\_302delAG; она встречалась в гомо- или гетерозиготном состоянии у 24 пациентов (89%, 95% ДИ 71%; 98%). Мутация в локусе c.150delA выявлена у 3 пациентов в гомозиготном состоянии и у 8 человек в гетерозиготном (41%, 95% ДИ 22%; 61%), по 1 пациенту имели другие мутации (см. табл. 3).

#### Дополнительные результаты исследования

Анализ конечного и генетически прогнозируемого роста пациентов показал высокую эффективность терапии рГР у больных с мутациями в гене *PROPI* (табл. 4). Статистически значимых различий между конечным достигнутым и генетически прогнозируемым ростом не было выявлено ни у мальчиков, ни у девочек.

#### Нежелательные явления

У пациентов были оценены следующие возможные нежелательные явления, которые могли бы повлечь за собой снижение дозы или отмену терапии рГР и прекращение участия в исследовании: отеки, артралгия, доброкачественная внутричерепная гипертензия, препубертатная гинекомастия. Отсутствие нежелательных явлений отмечено у всех пациентов в течение всего периода наблюдения.

## Обсуждение

#### Резюме основного результата исследования

Делеция пар GA в экзоне 2 (c.301\_302delAG) является наиболее частой мутацией в гене *PROPI*. На момент достижения конечного роста у пациентов с мутациями в данном гене в 100% случаев имеет ме-

сто тотальный СТГ-дефицит, вторичный гипотиреоз и вторичный гипогонадизм. Высокая вероятность возникновения вторичного гипокортицизма с развитием тяжелых жизнеугрожающих состояний (острая надпочечниковая недостаточность) требует постоянного мониторинга уровня базального кортизола и, при необходимости, незамедлительного назначения заместительной терапии. Гипопрولاктинемия имела место у 25% пациентов изученной выборки и не требует медикаментозного лечения. Все пациенты с мутациями в гене *PROPI* на момент «закрытия зон роста» (n=18) достигли генетически прогнозируемого конечного роста.

#### Обсуждение основного результата исследования

По данным мировых исследований, для пациентов с мутациями в гене *PROPI* характерно значительное отставание в росте, связанное с тяжелым внутриутробным дефицитом СТГ и ТТГ. В нашем исследовании на момент диагностики СТГ-дефицита у всех пациентов отмечалась крайне выраженная степень низкорослости. Статистически значимых гендерных различий SDS роста получено не было. Эти результаты согласуются с данными российских и зарубежных коллег, однако стоит отметить, что возраст диагностики СТГ-дефицита был меньше, чем в предыдущих исследованиях.

Многokrатно показано, что для пациентов с мутациями в гене *PROPI* характерен тотальный СТГ-дефицит. Однако в 1995 г. J. Parks и соавт. [9] впервые подняли вопрос о возможности парциального СТГ-дефицита у таких пациентов. Авторами был опубликован семейный случай МДГА, ассоциированного с дефектами гена *PROPI*, где у одного из трех детей с одинаковой мутацией отмечался парциальный СТГ-дефицит. Эта публикация явля-

ется единственным и неоднозначным описанием парциального СТГ-дефицита у пациента с мутацией в гене *PROPI*.

В нашей работе [26] у всех пациентов был выявлен тотальный СТГ-дефицит. Эти результаты согласуются с последними опубликованными данными. В исследовании, проведенном F. Pernasetti и соавт. [11], у 10 членов одной семьи с мутацией 301\_302delAG в гене *PROPI* максимальный стимулированный уровень СТГ находился в пределах от 0,1 до 2,1 нг/мл. Возраст пациентов на момент диагностики СТГ-дефицита составлял от 8 до 67 лет, а SDS роста на момент проведения проб — от -5,2 до -10 SD. О.А. Чикулаева [20] обследовала 17 пациентов в возрасте от 3,5 года до 15 лет с мутациями данного гена. Средний возраст на момент диагностики СТГ-дефицита составил  $8,61 \pm 4,46$  года, SDS роста от -1,83 до -6,44. Максимальный выброс СТГ при стимуляционной пробе колебался от 0,1 до 4,2 нг/мл. Тотальный характер СТГ-дефицита при дефектах в гене *PROPI* указывает на необходимость максимально ранней диагностики и своевременной терапии рГР, так как отсроченная диагностика и отсутствие терапии чреваты выраженным отставанием в росте. С другой стороны, чем тяжелее дефицит эндогенного гормона роста, тем эффективнее может быть терапия (инициированная в раннем возрасте): у детей с тотальным СТГ-дефицитом даже минимальное повышение уровня ИФР-1 приводит к значительному увеличению скорости роста, тогда как при относительно сохранной секреции СТГ увеличение концентрации ИФР-1 сопровождается менее заметными изменениями [13, 14].

Активно изучаются частота, распространенность и возраст возникновения других компонентов МДГА у пациентов с мутациями в гене *PROPI*. Так как белок, кодируемый *PROPI*, регулирует развитие соматотрофов, лактотрофов, тиротрофов и гонадотрофов, при мутациях этого гена следует ожидать дефицита всех гормонов, продуцируемых этими типами клеток.

По данным литературы, у большинства пациентов с мутациями в гене *PROPI* центральный гипотиреоз является первым проявлением гипопитуитаризма, а возраст начала терапии рГР зачастую совпадает с возрастом назначения тироксина [13, 19, 20]. В нашем исследовании ВГТ был либо первым проявлением заболевания, либо диагностировался одновременно с СТГ-дефицитом. У пациентов, не имевших ВГТ на момент диагностики заболевания, центральный гипотиреоз развился позднее и в итоге имел место у 100% обследованных.

Несмотря на то, что фактор *PROPI* имеет важное значение для дифференцировки гонадотрофов в период внутриутробного развития, частота встречаемости ВГТ среди пациентов с мутациями в гене *PROPI* варьирует в широком диапазоне. Помимо

этого, степень дефицита гонадотропных гормонов может колебаться от полного отсутствия полового созревания до спонтанного развития пубертата [6]. Данные нашего исследования свидетельствуют о 100% развитии гипогонадизма при мутациях в гене *PROPI*. Стадия полового созревания на момент достижения пубертатных значений «костного возраста» и у мальчиков и у девочек соответствовала «Таннер 1». Признаков спонтанного начала пубертата не наблюдалось ни у одного пациента. После диагностики ВГТ всем пациентам была назначена заместительная терапия половыми стероидами. На момент окончания наблюдения ни один из пациентов не имел потомства.

Наиболее обсуждаемой является частота распространенности ВГК среди пациентов с мутациями в гене *PROPI*. В исследовании F. Pernasetti и соавт. [13] при проведении теста с инсулиновой гипогликемией низкие показатели кортизола выявлены у 5 из 6 пациентов старше 40 лет (43, 48, 51, 58 и 67 лет) и только у 1 из 4 пациентов в возрасте от 8 до 20 лет. Все пациенты имели гомозиготную мутацию 301\_302delAG в гене *PROPI*. В 1999 г. были описаны 2 члена семьи из Доминиканской Республики с мутацией 301\_302delAG (возраст пациентов 17 и 40 лет) [21], а также 5 пациентов с мутацией с.150delA (возраст пациентов 14—68 лет) [19], у которых отмечались нормальные уровни базального кортизола. Однако авторами не сообщалось о динамическом наблюдении данных пациентов.

В 1998 г. J. Parks и соавт. [22] сообщили, что только у одного из трех польских пациентов с мутацией 301\_302delAG в гене *PROPI* отмечался дефицит АКТГ, однако уровни АКТГ и возраст пациентов не сообщались. В исследовании A. Rosenbloom и соавт. [14] у 5 пациентов с мутацией R120C в возрасте 14—29 лет были обнаружены нормальные показатели базального и стимулированного кортизола (тест с инсулиновой гипогликемией).

В нашем исследовании гипокортицизм развился менее чем у 50% обследованных. Однако предугадать вероятность его развития не представляется возможным. Поэтому, учитывая тяжелые и жизнеугрожающие проявления острой надпочечниковой недостаточности, рекомендуется регулярный контроль уровня кортизола для своевременного назначения заместительной терапии глюкокортикоидами.

Частота и степень гипопролактинемии у пациентов с мутациями в гене *PROPI* также варьируют. При гистологическом, иммуногистохимическом исследовании и флуоресцентной гибридизации *in situ* в некоторых образцах гипофизов мышей Ames выявляется небольшое количество клеток, окрашивающихся антителами к пролактину [6]. Низкий уровень пролактина выявлен у всех пациентов, наблюдавшихся A. Rosenbloom: 0,8—3,5 нг/мл (норма

3,6—12,0), а в работе F. Pernasetti и соавт. уровень пролактина у пациентов не оценивался [13, 14].

По данным нашего исследования, у большинства пациентов не было выявлено снижение базального уровня пролактина, что тем не менее не исключает возможность наличия у них сниженной стимулированной секреции пролактина. В исследовании О.А. Чиклаевой все пациенты продемонстрировали «сниженную» реакцию пролактина на стимуляцию тиреолиберинном, несмотря на нормальный базальный уровень пролактина. В отличие от жизненно важного скрининга гипокортицизма, важность оценки уровня пролактина в динамике дискутабельна, так как гипопролактинемия не влияет на качество жизни пациентов и не требует медикаментозного лечения.

Одним из важных предикторов эффективности терапии рГР является скорость роста в первый год лечения. В этот период скорость роста не только значительно выше, чем до лечения, но и опережает возрастную норму. По данным литературы, за первый год терапии рГР рост детей с СТГ-дефицитом увеличивается на  $7,3 \pm 2,5$  см [9, 15]. В нашем исследовании скорость роста в первый год лечения была сопоставима с аналогичными показателями у пациентов с идиопатическим МДГА. Медианы скорости роста в первый год лечения свидетельствуют о хорошем ответе на терапию рГР.

Оценка характера мутаций в гене *PROPI* представляет особый интерес, так как наибольшая группа пациентов, у которых был проведен анализ мутаций в данном гене, включала 46 человек, из которых 24 являлись представителями семейных случаев МДГА [26]. Результаты нашего исследования можно считать значимыми для оценки истинной частоты встречаемости того или иного вида молекулярно-генетического дефекта, так как получены данные одной из самых больших когорт неродственных пациентов.

Первые попытки оценить распространенность локализаций мутаций в гене *PROPI* были предприняты еще в 1998 г. В исследовании О.В. Фофановой и соавт. [27] среди 14 пациентов (28,57% мальчики,  $n=4$ ) с МДГА мутации в гене *PROP-1* были выявлены у 8 пациентов (57,14%). Гомозиготная мутация 301\_302delAG встретила у 3 пациентов (37,50%), гетерозиготная мутация 301\_302delAG/149delGA — у 5 пациентов (62,50%) российской популяции.

Вторым крупным отечественным исследованием является работа О.А. Чиклаевой [20]. В ней изучена локализация мутаций в гене *PROPI* у 17 российских пациентов: у 8 пациентов была выявлена гомозиготная мутация 301\_302delAG; у 4 — компунд гетерозигота с.150delA/с.301\_302delAG; у 3 — с.301\_302delAG/С294Т; у одного ребенка — с.150delA и еще у одного — С294Т/с.150delA.

Среди наших пациентов наиболее частыми типами мутаций являлись удаление двух пар оснований в кодоне 101 (301-302delAG) и удаление одной

пары оснований в кодоне 50 (150delA), что согласуется с результатами предыдущих исследований [19, 24, 26]. Эти мутации вызывают сдвиг рамки считывания, что в свою очередь приводит к синтезу укороченного протеина (S109X) с нарушенной функцией [23, 24]. Так как наиболее часто у пациентов обнаруживаются изменения последовательности нуклеотидов в кодонах 101 и 50 (данные изменения встречаются в 97% случаев мутаций в гене *PROPI* [19, 24, 26]), молекулярно-генетический анализ причин гипопитуитаризма должен включать первоначальный скрининг мутаций именно в этих кодонах гена *PROPI*.

### Ограничения исследования

Доступность методов молекулярной генетики открывает новые возможности персонализированного подхода к диагностике, тактике лечения и мониторингу за пациентами с СТГ-дефицитом, расширяет представление об этиологии и патогенезе данного состояния. Оценка более обширной группы пациентов с привлечением крупных медицинских центров позволит более детально изучить распространенность мутаций в гене *PROPI* среди пациентов российской популяции, более объективно оценить частоту и возраст возникновения компонентов МДГА. Расширение группы пациентов, регулярно и непрерывно получающих терапию рГР до достижения конечного роста, позволит более объективно оценить эффективность данной терапии.

### Заключение

Наиболее частой мутацией в гене *PROPI*, по данным нашего исследования, является удаление оснований AG в кодоне 101 (с.301\_302 delAG (89%, 95% ДИ 71%; 98). У пациентов с МДГА, обусловленным мутациями в гене *PROPI*, отмечается тотальный СТГ-дефицит и в 100% случаев диагностируется вторичный гипотиреоз и вторичный гипогонадизм. Возможность отсроченной манифестации компонентов гипопитуитаризма требует регулярного скрининга уровня тропных гормонов для своевременного назначения заместительной терапии и предотвращения развития жизнеугрожающих состояний. Терапия рГР высокоэффективна при СТГ-дефиците, обусловленном мутациями в гене *PROPI*, и позволяет пациентам достичь генетически прогнозируемого роста в случае ранней диагностики недостаточности гормона роста.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Работа выполнена при содействии Фонда поддержки и развития филантропии «КАФ».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Благодарности.** Коллектив авторов благодарит Фонд поддержки развития филантропии «КАФ» за помощь в проведении молекулярно-генетического обследования.



## ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Дедов И.И., Петеркова В.А., Нагаева Е.В. Гормон роста в современной клинической практике. // *Лечащий врач*. — 2007. — №2. — С. 13–15. [Dedov II, Peterkova VA, Nagaeva EV. Gormon rosta v sovremennoy klinicheskoy praktike. *Lechashchiy vrach*. 2007;(2):13-15. (шт Russ.)]
2. Pfäffle R, Blum WF. Understanding the Genetics of Growth Hormone Deficiency: A Reference Guide: TMG Healthcare Communications; 2000.
3. Dattani MT. Growth hormone deficiency and combined pituitary hormone deficiency: does the genotype matter? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(2):121-130. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02289.x.
4. Петеркова В.А., Фофанова О.В., Тюльпаков А.Н. и др. Диагностика и лечение соматотропной недостаточности у детей. Национальный Консенсус. — М.; 2005. [Peterkova VA, Fofanova OV, Tyulpakov AN, et al. *Diagnostika i lechenie somatotropnoy nedostatochnosti u detey*. National consensus. Moscow; 2005. (in Russ.)]
5. Somson MW, Wu W, Dasen JS et al. Pituitary lineage determination by the Prophet of Pit-1 homeodomain factor defective in Ames dwarfism. *Nature*. 1996;384(6607):327-333. doi: 10.1038/384327a0.
6. Duquesnoy P, Roy A, Dastot F et al. Human Prop-1: cloning, mapping, genomic structure. *FEBS Lett*. 1998;437(3):216-220. doi: 10.1016/s0014-5793(98)01234-4.
7. Parks JS. Heritable Disorders of Pituitary Development. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(12):4362-4370. doi: 10.1210/jc.84.12.4362.
8. Phelps CJ, Hurley DL. Pituitary Hormones as Neurotrophic Signals: Update on Hypothalamic Differentiation in Genetic Models of Altered Feedback2. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1999;222(1):39-58. doi: 10.1111/j.1525-1373.1999.09994.x.
9. Gage PJ. Ames dwarf mice exhibit somatotrope commitment but lack growth hormone-releasing factor response. *Endocrinology*. 1995;136(3):1161-1167. doi: 10.1210/en.136.3.1161.
10. Parks JS, Tenore A, Bongiovanni AM, Kirkland RT. Familial Hypopituitarism with Large Sella Turcica. *N Engl J Med*. 1978;298(13):698-702. doi: 10.1056/nejm197803302981302.
11. Pernasetti F. Impaired Adrenocorticotropin-Adrenal Axis in Combined Pituitary Hormone Deficiency Caused by a Two-Base Pair Deletion (301-302delAG) in the Prophet of Pit-1 Gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(1):390-397. doi: 10.1210/jc.85.1.390.
12. Rosenbloom AL. Clinical and Biochemical Phenotype of Familial Anterior Hypopituitarism from Mutation of the PROP1 Gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(1):50-57. doi: 10.1210/jc.84.1.50.
13. Пятушкина Г.А. Полиморфизм гена рецептора гормона роста и эффективность рекомбинантных препаратов гормона роста. // *Вопросы практической педиатрии*. — 2007. — Т. 2. — №5. — С. 12–17. [Pyatushkina GA. Polimorfizm gena retseptora gormona rosta i effektivnost' rekombinantnykh preparatov gormona rosta. *Problems of practical pediatrics*. 2007;2(5):12-17. (in Russ.)]
14. Fujieda K, Hanew K, Hirano T et al. Growth response to growth hormone therapy in patients with different degrees of growth hormone deficiency. *Endocr J*. 1996;43 Suppl:S19-25.
15. Hartmann K, Ittner J, Muller-Rossberg E et al. Growth hormone treatment adherence in prepubertal and pubertal children with different growth disorders. *Horm Res Paediatr*. 2013;80(1):1-5. doi: 10.1159/000351800.
16. Rocha MG, Marchisotti FG, Osorio MG et al. High prevalence of pituitary magnetic resonance abnormalities and gene mutations in a cohort of Brazilian children with growth hormone deficiency and response to treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21(7):673-680. doi: 10.1515/jpem.2008.21.7.673
17. Mendonca BB, Osorio MG, Latronico AC et al. Longitudinal hormonal and pituitary imaging changes in two females with combined pituitary hormone deficiency due to deletion of A301,G302 in the PROP1 gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(3):942-945. doi: 10.1210/jcem.84.3.5537.
18. Lee JK, Zhu YS, Cordero JJ et al. Long-term growth hormone therapy in adulthood results in significant linear growth in siblings with a PROP-1 gene mutation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(10):4850-4856. doi: 10.1210/jc.2003-031816.
19. Deladoey J, Fluck C, Buyukgebiz A et al. «Hot spot» in the PROP1 gene responsible for combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(5):1645-1650. doi: 10.1210/jcem.84.5.5681.
20. Чиклаева О.А. Молекулярно-генетические, гормональные и иммунологические особенности врожденной соматотропной недостаточности у детей: Дисс. ... канд.мед. наук. — М.; 2005. [Chikulaeva OA. Molekulyarno-geneticheskie, gormonal'nye i immunologicheskie osobennosti vrozhdennoy somatotropnoy nedostatochnosti u detey [Dissertation]. Moscow; 2005. (in Russ.)]
21. Mendonca BB, Osorio MG, Latronico AC et al. Longitudinal hormonal and pituitary imaging changes in two females with combined pituitary hormone deficiency due to deletion of A301,G302 in the PROP1 gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(3):942-945. doi: 10.1210/jcem.84.3.5537.
22. Parks JS, Brown MR, Baumbach L et al. Natural history and molecular mechanisms of hypopituitarism with large sella turcica. In: *Book of Abstracts of the 80th Annual Meeting of The Endocrine Society*. 1998; 4:471.
23. Cogan JD, WW, Phillips JA et al. The PROP1 2-Base Pair Deletion Is a Common Cause of Combined Pituitary Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(9):3346-3349. doi: 10.1210/jc.83.9.3346.
24. Fofanova OV, Takamura N, Kinoshita E et al. A mutational hot spot in the Prop-1 gene in Russian children with combined pituitary hormone deficiency. *Pituitary*. 1998;1(1):45-49.
25. Bottner A, Keller E, Kratzsch J et al. PROP1 mutations cause progressive deterioration of anterior pituitary function including adrenal insufficiency: a longitudinal analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(10):5256-5265. doi: 10.1210/jc.2004-0661.
26. Lebl J, Vosahlo J, Pfaeffle RW et al. Auxological and endocrine phenotype in a population-based cohort of patients with PROP1 gene defects. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(3):389-396. doi: 10.1530/eje.1.01989.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

\***Гаврилова Анна Евгеньевна**, педиатр-эндокринолог, клинический аспирант [Anna E. Gavrilova, MD]; SPIN: 2022-8974, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3628-3079>; e-mail: [Gavrilova340@yandex.ru](mailto:Gavrilova340@yandex.ru).

**Нагаева Елена Витальевна**, педиатр-эндокринолог, к.м.н., ведущий научный сотрудник [Elena V. Nagaeva, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 4878-7810; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6429-7198>; e-mail: [nagaeva\\_ev@mail.ru](mailto:nagaeva_ev@mail.ru).

**Ширияева Татьяна Юрьевна**, педиатр-эндокринолог, к.м.н., зав. отд. тиреодологии репродуктивного и соматического развития [Tatiana Yu. Shiryayeva, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 1322-0042; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2604-1703>; e-mail: [tasha-home@list.ru](mailto:tasha-home@list.ru).

**Реброва Ольга Юрьевна**, проф. каф. эндокринологии и диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования [Olga Yu. Rebrova, PhD]; eLibrary SPIN: 7360-3254; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6733-0958>; e-mail: [o.yu.rebrova@gmail.com](mailto:o.yu.rebrova@gmail.com).

**Тюльпаков Анатолий Николаевич**, педиатр-эндокринолог, д.м.н., зав. отд. наследственных эндокринопатий [Anatoly N. Tiulpakov, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 8396-1798; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8500-4841>; e-mail: [anatolytiulpakov@gmail.com](mailto:anatolytiulpakov@gmail.com).

**Петеркова Валентина Александровна**, главный детский эндокринолог Минздрава России, академик РАН, директор Института детской эндокринологии [Valentina A. Peterkova, MD, PhD, Professor]; eLibrary Author ID: 127520, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5507-4627>; e-mail: [peterkovava@hotmail.com](mailto:peterkovava@hotmail.com).

**Дедов Иван Иванович**, д.м.н., профессор, академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: [dedov@endocrincentr.ru](mailto:dedov@endocrincentr.ru)

**ИНФОРМАЦИЯ**

Рукопись получена: 15.03.2017. Одобрена к публикации: 04.04.2017.

**КАК ЦИТИРОВАТЬ:**

Гаврилова А.Е., Нагаева Е.В., Ширияева 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. — Т. 63. — №2. — С. 72—81.  
doi: 10.14341/probl201763272-81

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Gavrilova AE, Nagaeva EV, Shiryayeva TY, Rebrova OY, Tiulpakov AN, Peterkova VA, Dedov II. Clinical and genetic features of patients with multiple anterior pituitary hormone deficiency, caused by mutations in *PROPI* gene; the efficacy of recombinant growth hormone therapy. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(2):72-81. doi: 10.14341/probl201763272-81