

На правах рукописи



Иоффе Ирина Юрьевна

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ
ГИПОГОНАДОТРОПНОГО ГИПОГОНАДИЗМА У ЮНОШЕЙ**

3.1.21. Педиатрия

3.1.19. Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Желенина Людмила Александровна – доктор медицинских наук, профессор.

Скородок Юлия Леонидовна – кандидат медицинских наук.

Официальные оппоненты:

Бабенко Алина Юрьевна – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра эндокринологии Института медицинского образования, профессор; НИО генетических рисков и персонифицированной профилактики Научного центра международного уровня «Центр персонализированной медицины» (НЦМУ ЦПМ), заведующий

Симаходский Анатолий Семенович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детских болезней с курсом неонатологии, заведующий

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Защита состоится «13» ноября 2023 г. в 10-00 часов на заседании диссертационного совета Д 21.2.062.02 на базе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д.39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org>.

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Тыртова Людмила Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Пубертатный период, один из самых важных в постнатальной жизни юноши, предполагает развитие вторичных половых признаков, маскулинизацию, становление фертильности, а также важнейшие психосоциальные изменения. Синдром задержки пубертата – это отставание сроков начала или прогрессирования полового созревания более чем на 2 стандартных отклонения в сравнении с популяцией [M.R. Palmert и соавт., 2012]. Конституциональная задержка полового развития (КЗПР) - самая частая причина синдрома задержки пубертата (2% в общей популяции лиц мужского пола), характеризуется временной недостаточностью гонадотропин-рилизинг гормона. При КЗПР половое созревание начинается и полностью завершается без какого-либо медицинского вмешательства. Наоборот, при гипогонадотропном гипогонадизме (ГГ) пубертатный период отсутствует, либо не проходит до конца. Отсутствие лечения при ГГ приводит к развитию медицинской и психосоциальной дезадаптации [федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению гипогонадизма у детей, 2013; U Boehm и соавт, 2015; В. Л. Лисс и соавт, 2022; Л.Б. Бржезинская, 2019; М. Bozzola и соавт, 2018]. Поэтому дифференциальная диагностика ГГ и КЗПР крайне важна, но затруднительна ввиду отсутствия стандартных рекомендаций по выбору, проведению и оценке стимуляционных тестов. В Российских федеральных клинических рекомендациях центральное место в лабораторной диагностике ГГ занимает тест с аналогом гонадотропин-рилизинг гормона (чаще трипторелином), который позволяет исключить заболевание при максимальном стимулированном уровне ЛГ >10 МЕ/л. В то же время исследования G. Binder и соавт. (2015) показали, что на ГГ указывает уровень стимулированного ЛГ <5,3 МЕ/л. Что касается исторически первых в дифференциальной диагностике синдрома задержки пубертата тестов с хорионическим гонадотропином (ХГ), некоторые авторы считают их малоинформативными и недостаточно стандартизированными [J. Rohayem и соавт, 2015; S. Trabado и соавт, 2014; M. Hafez и соавт, 2014].

Заместительная терапия ГГ до последнего времени представляла собой применение препаратов тестостерона (Т), позволяющих добиться развития вторичных половых признаков и маскулинизации. Развитие вспомогательных репродуктивных технологий в современных условиях изменяет требования к терапии ГГ. В настоящее время необходимо не только формирование мужского фенотипа, но и создание условий для сперматогенеза. С этой задачей может справиться комбинированная терапия препаратами гонадотропинов [T. Raivio и соавт, 2007; A. Dwyer и соавт, 2015; J. Rohayem и соавт, 2016].

Степень разработанности темы исследования

В современной отечественной литературе проблема диагностики и лечения ГГ обсуждается редко [федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению гипогонадизма у детей, 2013; О.Ю. Латышев и соавт., 2020, проект клинических рекомендаций «Гипогонадизм у детей и подростков», 2021]. Литературный поиск позволил обнаружить противоречивые данные о диагностической ценности тех или иных лабораторных методов оценки оси гипоталамус-гипофиз-гонады: базальных уровней гонадотропных гормонов и Т, ингибина В и антимюллерова гормона (АМГ), стимуляционных тестов с трипторелином и ХГ [M. Hafez и соавт., 2014; G. Binder и соавт. 2014, N. Edelstein, 2016; V. Degros и соавт, 2003; M. Martin и A. Martin, 2005, J. Rohayem и соавт, 2015; S. Trabado и соавт, 2014]. Вопрос наиболее чувствительных и специфичных маркеров заболевания остается не решенным - нет единых алгоритмов обследования пациентов с синдромом задержки пубертата.

Кроме того, зарубежные авторы большое внимание уделяют возможности индукции пубертата у юношей с ГГ, оценивая эффективность комбинированной терапии рекомбинантным ФСГ (рФСГ) и ХГ; продолжается поиск оптимальных дозировок, обсуждается необходимая длительность терапии [A. Dwyer и соавт, 2013; M. Prior и соавт, 2018; J. Rohayem и соавт, 2016; N. Sato, 2015, T. Raivio, 2007; T. Han, 2010; M. Ortac, 2019; R. Shankar и соавт, 2022]. Таким образом, недостаточная изученность наиболее ценных диагностических маркеров ГГ и

критериев эффективности комбинированной терапии гонадотропинами предопределила цель и задачи настоящего диссертационного исследования.

Цель исследования

Оптимизация дифференциальной диагностики и терапии гипогонадотропного гипогонадизма у юношей 13,5–17 лет.

Задачи исследования

1. Определить наиболее чувствительные и специфичные клинические и лабораторные маркеры гипогонадотропного гипогонадизма у юношей 13,5–17 лет
2. Создать математическую дифференциально-диагностическую модель гипогонадотропного гипогонадизма и конституциональной задержки полового развития у мальчиков-подростков.
3. Изучить структуру мужского гипогонадотропного гипогонадизма у пациентов 13,5–17 лет Санкт-Петербурга и Ленинградской области
4. Оценить эффективность и безопасность терапии гипогонадотропного гипогонадизма у юношей 14–17 лет препаратами гонадотропинов путем изучения динамики наиболее значимых клинико-лабораторных и ультразвуковых параметров полового развития на фоне лечения.

Научная новизна

В настоящем исследовании впервые в отечественной и зарубежной практике разработан метод балльной оценки лабораторных показателей для дифференциальной диагностики ГГ и КЗПР. На основании разработанной математической модели предложен новый алгоритм дифференциальной диагностики синдрома задержки пубертата у юношей 13,5–17 лет, который позволяет диагностировать ГГ и КЗПР у амбулаторных пациентов, выявляя тех немногих, кому требуется дополнительное обследование в условиях стационара.

Одними из первых в России оценили эффективность и безопасность раннего применения препаратов рФСГ в комбинации с ХГ в отношении индукции полового созревания у пациентов с ГГ.

Теоретическая и практическая значимость

Разработана математическая модель дифференциальной диагностики ГГ и КЗПР в амбулаторных условиях путем оценки базальных уровней гормонов, без необходимости проведения стимуляционных тестов и госпитализации пациента.

Установлено, что комбинированная терапия (в течение 12 месяцев) препаратами рФСГ и ХГ у юношей в возрасте 14–17 лет с ГГ способствует увеличению размеров тестикул, достижению пубертатных уровней тестостерона, ингибина В и АМГ, что косвенно свидетельствует о становлении будущей фертильной функции.

Положения, выносимые на защиту

1. Для пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом, в отличие от конституциональной задержки полового развития, характерны: высокорослость, микрогенитализм/двусторонний крипторхизм, гипо/аносмия, а также определенные уровни ЛГ, ФСГ, тестостерона (базальные и стимулированные), ингибина В, АМГ и ранее не описанное в литературе отношение ингибин В/АМГ.
2. Для диагностики гипогонадотропного гипогонадизма разработана (и апробирована) балльная оценка наиболее чувствительных, специфичных и доступных в амбулаторных условиях биохимических показателей: базальных уровней ЛГ, ФСГ, тестостерона, ингибина В, которая позволяет диагностировать гипогонадотропный гипогонадизм даже в случае дискордантности полученных результатов или невозможности исследования какого-либо из показателей.

3. Структура гипогонадотропного гипогонадизма у юношей Санкт-Петербурга и Ленинградской области представлена изолированным дефицитом гонадотропинов и множественной недостаточностью гормонов аденогипофиза (53,1% и 46,9% соответственно). Результаты молекулярно-генетического исследования позволили установить генетическую причину заболевания у 61,1% пациентов.

4. Эффективность комбинированной терапии рекомбинантным ФСГ и хорионическим гонадотропином при гипогонадотропном гипогонадизме у юношей в возрасте 14–17 лет зависит от исходных размеров тестикул и уровней тестостерона и ингибина В, повышается при раннем назначении гонадотропинов и определяется достижением пубертатных концентраций тестостерона, ингибина В, АМГ, глобулина, связывающего половые гормоны, отношения АМГ/Т и ранее не описанного отношения ингибин В/АМГ.

Достоверность и обоснованность результатов исследования

Достоверность полученных результатов обусловлена тщательным подходом к формированию выборки включенных в исследование пациентов, использованием новейших методов диагностики и терапии, применением современных способов статистической обработки информации и углубленным анализом научно-исследовательских работ по данной тематике.

Апробация результатов работы

Результаты исследования были доложены (в виде тезисов и устного доклада): Всероссийский научный форум студентов и молодых ученых с международным участием «Студенческая наука – 2017» (Санкт-Петербург, 2017 г.), Национальный конгресс с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (Санкт-Петербург, 2021, 2023 гг.), Научно-практическая конференция с международным участием «Инновации в эндокринологии – 2023» (Санкт-Петербург, 2023 г.).

Внедрение в практику

Предложенные модели дифференциальной диагностики и лечения ГГ включены в лекционный план кафедры детских болезней имени профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО СПбГПМУ, также используются на клинических базах кафедры (в эндокриннологическом отделении СПбГПМУ, в КДЦ СПбГПМУ, в ДГМКЦ ВМТ им К.А. Раухфуса). Проведено обучение районных детских эндокринологов в рамках производственного совещания детских эндокринологов Санкт-Петербурга.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 печатных работы, из них 3 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертационных исследований. Подана заявка на патент разработанного способа дифференциальной диагностики гипогонадотропного гипогонадизма и конституциональной задержки полового развития (№202390831) от 31.03.2023.

Личное участие автора в проведении исследования

Автор лично осуществлял все этапы подготовки и проведения научной работы, включавшие определение основной цели, дизайна исследования. Автором самостоятельно проведен глубокий анализ зарубежной и отечественной научной литературы, осуществлено клиническое ведение больных. Создана электронная база данных, выполнен статистический анализ, произведена оценка результатов обследования и лечения.

Объем и структура диссертации

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

Работа изложена на 156 страницах машинописного текста, иллюстративный материал представлен 58 рисунками и 16 таблицами. Список литературы включает 173 источника (33 отечественных, 140 зарубежных).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования явились принципы и правила доказательной медицины. С целью получения требуемой научной информации использовались клинические, лабораторные методы, а также статистическая обработка полученных данных.

Работа выполнена в дизайне сравнительного открытого ретроспективно-проспективного исследования, включающего в себя как аналитический, так и эмпирический методы: изучение литературных источников по данной проблеме, анализ анамнеза пациентов, наблюдение, сравнение, логический анализ.

Все этапы исследования соответствуют законодательству Российской Федерации, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), а также одобрены Этическим Комитетом при ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (протокол № 5/8 от 18 мая 2017 г.).

По данным Росстата, в СПб и ЛО на 01.01.2020 года проживает 174032 юноши в возрасте 14–17 лет. Согласно литературным данным, популяционная частота ГГ составляет в среднем 1:8000 [проект клинических рекомендаций «Гипогонадизм у детей и подростков», 2021]. Таким образом, расчетная распространенность ГГ среди мальчиков-подростков данной возрастной группы в СПб и ЛО – около 21 человека, что позволяет считать выборку настоящего исследования репрезентативной.

Исследование проводили в 2017-2021 годах на кафедре детских болезней им. проф. И.М. Воронцова (заведующий д.м.н., проф. Новик Геннадий Айзикович) ФГБОУ ВО СПбГПМУ (ректор д.м.н., проф. Иванов Дмитрий Олегович), клинических базах кафедры: КДЦ ФГБОУ ВО СПбГПМУ (заведующий Захаров Дмитрий Владимирович, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана), эндокринологическое отделение Клиники ФГБОУ ВО СПбГПМУ (заведующий Тыртова Людмила Викторовна, д.м.н., проф. кафедры факультетской педиатрии СПбГПМУ заслуженный врач России), эндокринологическое отделение ДГМКЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса (заведующий Досовицкая Елизавета Романовна, врач высшей категории), городской детский эндокринологический центр (заведующий Дубинина Татьяна Александровна, врач высшей категории, главный внештатный детский эндокринолог Санкт-Петербурга), ЛОГБУЗ ДКБ (заведующий Панова Татьяна Федоровна, врач высшей категории, заслуженный врач России) и в районных поликлиниках Санкт-Петербурга.

В рамках диссертационного исследования обследовали (в том числе неоднократно, при необходимости) 56 юношей 13,5–17 лет с целью дифференциальной диагностики синдрома задержки пубертата, 30 – с целью контроля информативности разработанного метода, 32 пациента с ГГ в возрасте 14–17 лет с целью изучения структуры заболевания, 14 – с целью оценки эффективности и безопасности комбинированной терапии рФСГ и ХГ. Перед включением в исследование все пациенты подписали информированное согласие, составленное в соответствии со статьями 13, 19, 20, 22 Федерального Закона РФ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г. N 323 – ФЗ (ред. 27.12.2018) и одобренное юридическим отделом и Этическим Комитетом ФГБОУ ВО СПбГПМУ.

В работе применена методология специального научного познания с использованием системного подхода, основанного на методах доказательной медицины. Продуктивно применяли клинические, инструментальные, лабораторные методы оценки состояния пациента до и на фоне лечения препаратами рФСГ и ХГ. Собирали данные анамнеза и катамнеза (6-48 месяцев),

проводили физикальное обследование (антропометрия, стадия пубертата по Tanner, объем тестикул с помощью орхидометра Prader), рентгенографию лучезапястных суставов (DIRA RG/D; 0,4 мзв), УЗИ органов мошонки (суммарный объем тестикул; аппарат Mindray DC-70 с линейным датчиком 3-12 Гц), МРТ головного мозга и хиазмально-селлярной области с внутривенным контрастным усилением (томограф магнитно-резонансный Ingenia, Philips Medical Systems Nederland B.V.). Исследовали в сыворотке крови: базальные и стимулированные трипторелином и ХГ уровни ЛГ, ФСГ и Т соответственно (иммунохемилюминисцентный метод; Cobas, Roche Diagnostic), уровни ингибина В (иммуноферментный анализ, DSL), АМГ (хемилюминисцентный анализ на парамагнитных частицах), эстрадиола (Э₂; иммунохемилюминисцентный метод, Cobas, Roche Diagnostics), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ; электрохемилюминисцентный иммуноанализ). Проводили молекулярно-генетическое исследование (МГИ) методом параллельного секвенирования с использованием панели генов Ampliseq_HP «гипопитуитаризм» и Ampliseq_HH «гипогонадизм». Статистическая обработка: оценка нормального распределения по методу Шапиро-Уилка, вычисление средних величин (среднее арифметическое и SD +95% ДИ или медиана и Q1-Q3), сравнение – t-критерий Стьюдента, t-критерий Уэлча, U-критерий Манна-Уитни, анализа ROC-кривых, индекс Юдена, анализ многопольных таблиц с помощью критерия Фишера.

Результаты

Обследовали 56 юношей в возрасте 13,5–17 лет (14,50±1,14 года; ДИ95% 14,17–14,85), обратившихся с жалобами на отсутствие или позднее появление вторичных половых признаков. У 13 пациентов (23,2%) ранее была диагностирована МНГА (подгруппа а). В условиях компенсированного дефицита гормона роста и ТТГ такие признаки, как допубертатные размеры тестикул и степень лобкового оволосения, не соответствующая возрасту, а также допубертатные уровни гонадотропных гормонов, Т, ингибина В и отрицательные результаты пробы с ХГ и/или трипторелином позволили расценить вероятность ГГ у этих пациентов как высокую. 43 пациента (76,8%) не имели истории другой эндокринной или соматической патологии (изолированная задержка полового развития, ЗПР). Среди них 5 подростков старше 15 лет имели экстремально низкие уровни ЛГ, ФСГ, Т и ингибина В (высокая вероятность ГГ, подгруппа б) и 10 – нормальные для начала пубертата уровни ЛГ, ФСГ и/или Т (высокая вероятность КЗПР, подгруппа в). Оставшимся 28 пациентам с изолированной ЗПР, у которых исключить ГГ или подтвердить КЗПР по базальным уровням гормонов не представлялось возможным, провели тест с трипторелином: 10 имели положительный результат (пик секреции ЛГ > 10 МЕ/л; подгруппа г), 18 – отрицательный (подгруппа д).

Результаты первичного обследования и анамнеза позволили разделить подростков с синдромом задержки пубертата на две группы. Группу ГГ составили 30 пациентов (18 из подгрупп а, б и 12 из подгруппы д) без прогрессирования пубертата. В группу КЗПР включили 26 юношей (20 из подгрупп в, г и 6 из подгруппы д), имевших спонтанное или индуцированное препаратами тестостерона половое развитие. Отметим, что 23,1% пациентов с КЗПР имели отрицательный тест с трипторелином.

У пациентов с ГГ и КЗПР, сопоставимых по возрасту, показатели линейного роста достоверно различались ($p=0,009$): в группе КЗПР по сравнению с ГГ было более чем в 2 раза больше пациентов со средним ростом (69,2 и 33,3% соответственно) и в 1,4 раза меньше – с низкорослостью (30,8 и 42,9% соответственно). Пациентов с высокорослостью в группе КЗПР не было, в группе ГГ ее частота составила 23,8%. У пациентов с ГГ присутствовали микрогенитализм/двусторонний крипторхизм (36,8%), а также гипо/аносмия (10%), которые не встречались при КЗПР. Аналогичные данные получены S. H. Kim и соавт. (2015) и M. M. Martin и A. L. A. Martin (2005).

При сравнении групп ГГ и КЗПР в ходе проведения ROC-анализа установлены пороговые уровни гормонов в отношении ГГ в точках cut-off, которым соответствовало наибольшее значение индекса Юдена: ЛГ 0,38 МЕ/л (S 82,8%, Sp 85,2%), ФСГ 1,27 МЕ/л (S 86,2%, Sp 92,6%), Т 0,48 нмоль/л (S 75,9%, Sp 76,0%), ингибина В 35 пг/мл (S 66,7%, Sp 100%), АМГ 50,25 нг/мл (S

91,7% Sp 100%), стимулированного ЛГ 8,62 МЕ/л (S 95,0%, Sp 88,2%), Т, стимулированного однократным введением ХГ 2,11 нмоль/л (S 78,6%, Sp 77,8%), Т, стимулированного трехкратным введением ХГ (функциональная проба тестикул, ФПТЗ) 5,84 нмоль/л (S 85,7%, Sp 80,0%), а также пороговое отношение ингибин В/АМГ 1,872 (S 83,3%, Sp 100 %), ранее не описанное. ГГ прогнозировался при значениях ниже данных величин или равных им.

С целью оптимизации дифференциальной диагностики ГГ и КЗПР разработали метод балльной оценки уровней гонадотропных гормонов, Т и ингибина В у юношей 13,5–17 лет с синдромом задержки пубертата. Для этого на основании проведенного ROC-анализа установили наиболее чувствительные и специфичные маркеры ГГ и выбрали из них доступные в амбулаторных условиях: уровни ЛГ, ФСГ, Т и ингибина В. Для каждого показателя, основываясь на результатах собственного исследования и данных литературы, в том числе S каждого признака, подобрали интервалы значений и начисляемые баллы. Так, критическими точками для ЛГ стали: 0,23 МЕ/л (S 83,3% и Sp 69,8% в отношении ГГ при сравнении пациентов с МНГА и изолированной ЗПР), 0,38 МЕ/л (S 82,8% и Sp 85,2% в отношении ГГ при сравнении пациентов с ГГ и КЗПР) и 1,24 МЕ/л (нижний квартиль нормы II стадии по Tanner). Для ФСГ точками разделения оказались: 0,9 МЕ/л (S 100% и Sp 81,4% в отношении ГГ при сравнении МНГА и изолированной ЗПР), 1,27 МЕ/л (S 86,2% и Sp 92,6% в отношении ГГ при сравнении ГГ и КЗПР) и 1,58 МЕ/л (S 100% и Sp 89,7% в отношении КЗПР при сравнении пациентов с ГГ и КЗПР, имевших отрицательный тест с трипторелином). Критическими для Т точками стали 0,11 нмоль/л (S 75,0% и Sp 87,8% в отношении ГГ при сравнении пациентов с МНГА и изолированной ЗПР), 0,48 нмоль/л (S 75,9% и Sp 76% в отношении ГГ при сравнении пациентов с ГГ и КЗПР) и 1,7 нмоль/л (нижний квартиль нормы для II стадии по Tanner). Для ингибина В точками разделения явились: 35 пг/мл (с S 66,7% и Sp 100% в отношении ГГ при сравнении групп ГГ и КЗПР) и 65 пг/мл (нижняя граница нормы для II стадии по Tanner).

Расчет оценки ЛГ, ФСГ, Т и ингибина В в зависимости от диапазона соответствующих показателей представлен в табл. 1.

С учетом S уровней гормонов в отношении ГГ подобрали коэффициенты (k): для ЛГ, Т и ингибина В постоянные - 8,3; 7,5 и 6 соответственно; для ФСГ, в связи с разной S для разных групп исследования, k варьировал: при значениях ФСГ 0,9-1,58 он составил 8,6, в остальных случаях – 10.

Баллы за каждый показатель вычисляли путем умножения оценки (см. табл. 1) на k, после чего баллы суммировали. В связи с ограниченной доступностью исследования ингибина В сумму баллов нормализовали к максимальной сумме, которую мог получить пациент. Результат нормализации выражали в процентах.

$$D = \frac{\text{Баллы ЛГ} + \text{Баллы ФСГ} + \text{Баллы Т} + \text{Баллы Ингибин В}}{\text{Max}} \times 100\%, \quad (1)$$

где D – нормализованная сумма баллов

$$\text{Баллы ЛГ} = \text{Оценка ЛГ} \times k_{\text{ЛГ}} \quad (2)$$

$$\text{Баллы ФСГ} = \text{Оценка ФСГ} \times k_{\text{ФСГ}} \quad (3)$$

$$\text{Баллы Т} = \text{Оценка Т} \times k_{\text{Т}} \quad (4)$$

$$\text{Баллы Ингибин В} = \text{Оценка Ингибин В} \times k_{\text{Ингибин В}} \quad (5)$$

Max – максимальная сумма баллов, которую может получить пациент в зависимости от доступности исследований и концентрации ФСГ при минимальных уровнях ЛГ, Т и ингибина В.

Таблица 1 Расчет оценки ЛГ, ФСГ, тестостерона и ингибина В в зависимости от диапазона соответствующих показателей

Показатель	Диапазон показателей	Оценка
ЛГ, МЕ/л	$\leq 0,23$	$-13,04 \times \text{ЛГ} + 5$
	$> 0,23$, но $\leq 0,38$	$-6,67 \times \text{ЛГ} + 3,53$
	$> 0,38$, но $\leq 1,24$	$-1,16 \times \text{ЛГ} + 1,44$
	$> 1,24$	0
ФСГ, МЕ/л	$\leq 0,9$	$-3,33 \times \text{ФСГ} + 6$
	$> 0,9$, но $\leq 1,27$	$-2,27 \times \text{ФСГ} + 5,43$
	$> 1,27$, но $\leq 1,58$	$-6,45 \times \text{ФСГ} + 10,19$
	$> 1,58$	0
Т, нмоль/л	$\leq 0,11$	$-27,27 \times \text{Т} + 6$
	$> 0,11$, но $\leq 1,48$	$-2,7 \times \text{Т} + 3,3$
	$> 0,48$, но $\leq 1,7$	$-1,64 \times \text{Т} + 2,79$
	$> 1,7$	0
Ингибин В, пг/мл	≤ 35	$-0,07 \times \text{Ингибин В} + 10$
	> 35 , но ≤ 65	$-0,25 \times \text{Ингибин В} + 16,25$
	> 65	0

Рассчитанные значения D статистически значимо различались у пациентов с ГГ и КЗПР ($p < 0,001$).

Анализ разработанного метода показал, что точность диагностики ГГ можно повысить, используя поправку на возраст пациента, поскольку диапазон 13,5–17 лет является слишком широким и включает все стадии пубертата у здоровых юношей. В связи с этим в расчет D ввели возрастной коэффициент (А), полученный эмпирическим путем.

При возрасте ≤ 15 лет $A=1$

При возрасте $> 15 \div < 18$ лет, чтобы добиться непрерывного увеличения А, использовали метод кубической аппроксимации:

$$A = y \left(y \times \frac{y}{12} - \frac{y}{4} + \frac{2}{3} \right) + 1, \quad (6)$$

где у – возраст в годах

Результат балльной оценки (ND; улучшенная нормализованная сумма баллов) рассчитывали по формуле:

$$ND = 100 \frac{A + \frac{D}{100} - 1}{A} \quad (7)$$

Таким образом, с увеличением возраста пациента отмечается возрастание ND, что делает более специфичной диагностику ГГ у пациентов старшего возраста с сомнительными результатами D.

Распределение ND у пациентов в зависимости от диагноза представлено на рис. 1.

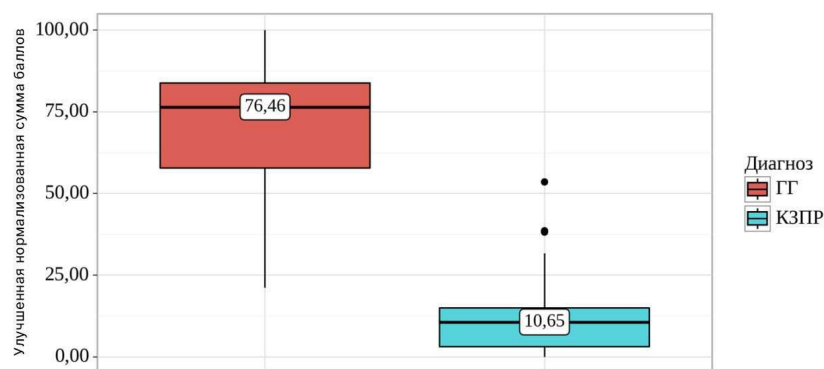


Рисунок 1 – Медианные значения результата балльной оценки у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом и конституциональной задержкой полового развития.

Пороговая величина ND в точке cut-off, которой соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составила 40,21. ГГ прогнозировали при значении ND выше данной величины или равном ей (S 92,9%, Sp 96,3%). Установленная пороговая точка ND является статистически значимой ($p < 0,001$). Прогностическая ценность метода выражена показателями PPV (positive predictive value) и NPV (negative predictive value): при $ND < 21,16$ и $\geq 55,07$ точность отрицательного и положительного (соответственно) прогноза в отношении ГГ составила 100.

Для контроля разработанного метода обследовали 30 юношей 14–17 лет с синдромом задержки пубертата. По результатам катамнеза пациентов разделили на 2 группы: 9 (30%) с отсутствием признаков полового созревания (ГГ) и 21 (70%), имевших прогрессирующий пубертат (КЗПР). ND вычисляли по исходным данным пациентов. Последующий анализ выявил статистически значимые различия ND между группами ($p < 0,001$). Поставленные на основании ND ($< 21,16$ и $\geq 55,07$) диагнозы подтвердились по результатам катамнеза в 97% случаев.

Алгоритм дифференциальной диагностики ГГ и КЗПР с использованием ND представлен на рис. 2.

Структура ГГ у 32 юношей СПб и ЛО по результатам нашего исследования представлена МНГА (15; 46,9%) и изолированным ГГ (17; 53,1%). У 7 пациентов с МНГА (46,7%) выявили органическую природу заболевания (5 – краниофарингеома и ее удаление, 1 – последствия воспалительного процесса в хиазмальной цистерне, 1 – кровоизлияние в кисту кармана Ратке). У 6 пациентов с МНГА установили генетическую причину – вариант последовательности в *PROPI*. У 2 (13,3%), после исключения органического повреждения гипоталамо-гипофизарной области и отрицательном результате или невозможности проведения МГИ, заболевание расценили как идиопатическое. Среди пациентов с изолированным ГГ гипо/аносмия наблюдалась у 3 (17,6%); генетическая причина заболевания подтверждена у 5 (29,4%): патогенные и вероятно патогенные варианты в *NSMF (NELF)*, *GNRHR*, *SRY4*, *PROK2 (KAL4)*, *POLR3B*, у 12 (70,6%) ГГ расценен как идиопатический.

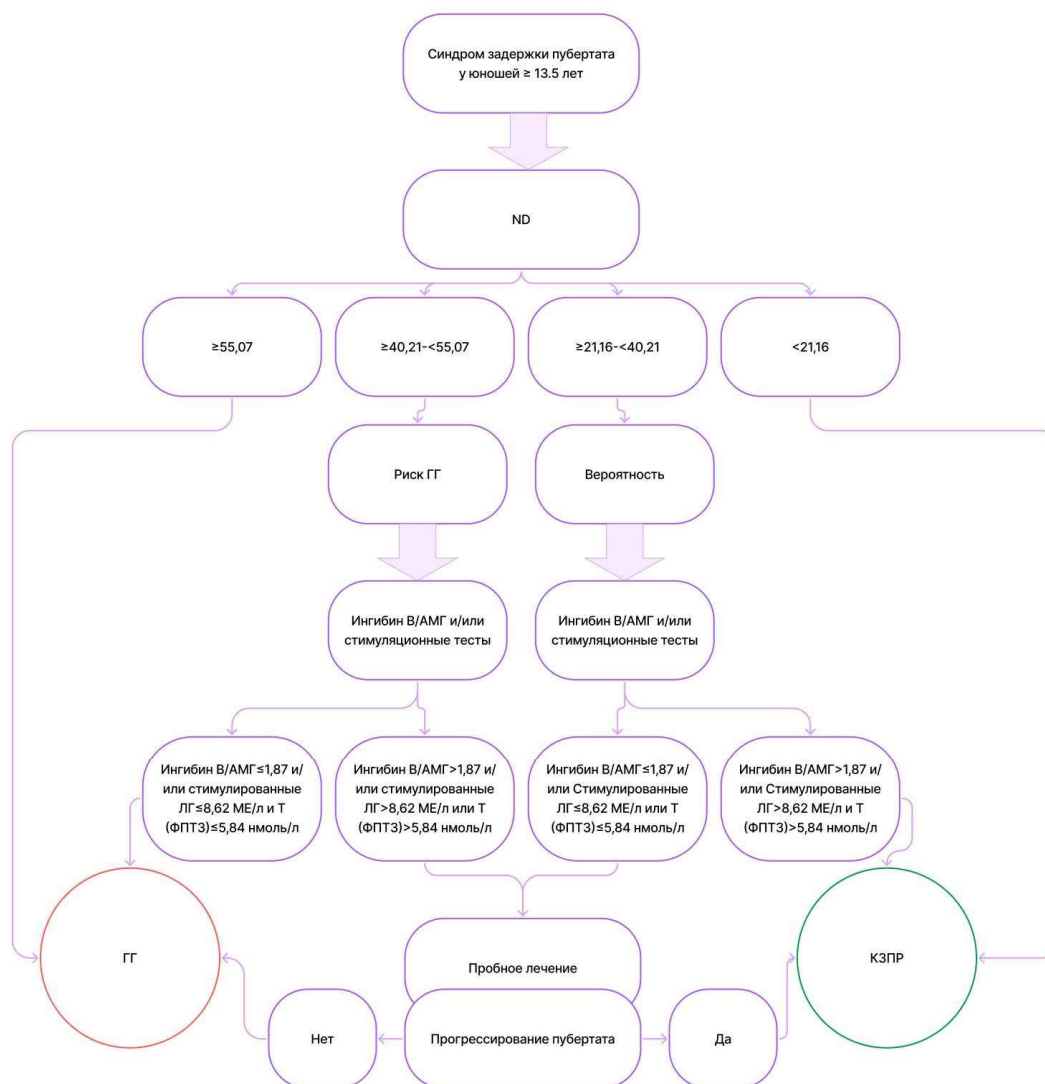


Рисунок 2 – Алгоритм дифференциальной диагностики гипогонадотропного гипогонадизма и конституциональной задержки полового развития с использованием результата балльной оценки

Для оценки эффективности и безопасности терапии ГГ препаратами гонадотропинов сформировали группу из 14 юношей 14–17 лет ($15,79 \pm 1,23$ (95% ДИ 15,08–16,50) с диагнозом ГГ. У 8 (57,1%) пациентов ГГ был в структуре МНГА: у 5 органического происхождения (последствия хирургического лечения краниофарингеомы или инфильтративно-воспалительного процесса в хиазмальной цистерне), у 3 - генетического (патогенные варианты в *PROPI*). Еще 6 (42,9%) имели изолированный ГГ, в том числе 1 с аносмией, 1 с патологической последовательностью в *POLR3B*. До начала лечения все 8 пациентов с ГГ в структуре МНГА были компенсированы по недостаточности гормона роста, ТТГ, АКТГ в течение как минимум 6 месяцев.

Руководствуясь мнением J. Young и соавт. (2005), T. Raivio и соавт. (2007) терапию начинали с трехмесячного введения рФСГ в дозе 75 МЕ при массе тела <60 кг, 150 МЕ - >60 кг, подкожно, 3 раза в неделю. Препараты ХГ присоединяли через 3 месяца от начала терапии в дозе 1000 МЕ внутримышечно 2 раза в неделю с контролем по уровням Т и Э₂. Эффективность терапии оценивали по скорости роста пациентов, динамике УС-объема тестикул, уровням Т, ингибина В, АМГ. Критериями безопасности считали отсутствие продолженного роста внутричерепной опухоли, клинически значимой гиперэстрогении, реакции гиперчувствительности на препараты. Противопоказанием к продолжению лечения считали любое клинически значимое нежелательное явление или ситуацию.

До начала терапии суммарный УС-объем тестикул у всех пациентов был низким для возраста и стадии полового развития - 1,8 [1,18-2,5] мл. Уровни ЛГ 0 [0,00-0,28] МЕ/л, ФСГ 0,31 [0,00-0,87] МЕ/л, Т 0,25 [0,10-0,85] нмоль/л и ингибина В 23,00 [17,0-41,8] пг/мл были ниже возрастной нормы. Средний уровень АМГ 25,82±13,34 (17,76–33,88) пг/мл был выше возрастного интервала и соответствовал допубертатным значениям. Средняя концентрация ГСПГ 54,95±30,92 (32,83–77,07) не отличалась от возрастной нормы.

Средняя скорость роста на фоне терапии достигла пубертатной (7,81±4,74 см/год); наблюдалась обратная корреляция слабой степени между скоростью роста и возрастом в начале терапии ($r=-0,227$).

Изменения суммарного УС-объема тестикул, уровней Т, ингибина В, АМГ, ГСПГ на разных этапах лечения представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Изменения суммарного ультрасонографического объема тестикул, уровней тестостерона, ингибина В, АМГ, глобулина, связывающего половые гормоны, на разных этапах лечения

	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес	P ₀₋₃₋₉₋₁₂
УС-объем яичек, мл	2,95 [1,9-4,28]	-	11,73 [6,06-16,09]	15,1 [12,43-24,77]	<0,001
Тестостерон, нмоль/л	0,2 [0,15-0,75]	15,6 [13,95-23,17]	15,43 [13,95-23,17]	21,1 [15,85-24,1]	<0,001
Ингибин В, пг/мл	99,0 [63,5-154,65]	-	98,0 [73,95-146,6]	127,7 [58,75-219,75]	0,007
АМГ, нг/мл	39,6 [29,79-45,48]	-	7,39 [6,53-10,16]	6,69 [4,5-9,13]	<0,001
ГСПГ, нмоль/л	62,03±29,26	-	31,6±15,00	21,47±14,24	0,024

Как видно из табл. 2, УС-объем тестикул соответствовал начальным пубертатным значениям уже к концу 3 месяца лечения, а по завершении года терапии достиг III–IV стадии по Tanner. Объем тестикул через 9 и 12 месяцев терапии прямо коррелировал с исходным ($\rho=0,697$ и $0,571$ соответственно) и обратно – с возрастом пациентов в начале лечения ($\rho=-0,164$ и $r=-0,107$ соответственно). Это позволяет считать большие начальные размеры тестикул и меньший исходный возраст предикторами эффективности терапии.

Уровни Т через 6 месяцев лечения соответствовали пубертатным значениям, что может свидетельствовать в пользу достаточных резервов клеток Лейдига у юношей с ГГ [Dunkel и соавт., 1985]. Уровень ингибина В повысился через 3 месяца от начала лечения и нарастал в дальнейшем. Концентрация АМГ увеличилась после 3 месяцев лечения рФСГ, затем снизилась (к 9-12 месяцу) до пубертатной. Прямая заметная корреляция между уровнями Т и УС-объемом тестикул ($\rho=0,673$), ингибина В и УС-объемом тестикул ($\rho=0,611$) на всех этапах лечения позволяет считать данные гормоны биохимическими маркерами эффективности терапии. Корреляции между уровнями Т (обратная заметная, $r=-0,546$), АМГ (прямая умеренная, $\rho=0,452$) на фоне лечения и возрастом в начале терапии дополнительно свидетельствуют о пользе раннего

начала лечения. Наличие корреляций умеренной и высокой степени между концентрациями Т, ингибина В, АМГ на лечении и их исходными уровнями ($r=-0,331$, $\rho=0,487$ и $r=0,703$ соответственно) позволяет использовать последние для прогнозирования ответа на терапию. Наблюдались снижение уровня ГСПГ через 9 месяцев лечения и корреляция между ГСПГ и УС-объемом тестикул ($\rho=-0,588$; обратная заметная), а также возрастом в начале лечения ($r=0,331$; прямая умеренная). Это позволяет расценивать ГСПГ как дополнительный маркер эффективности терапии.

Отношение АМГ/Т (медиана) через 3 месяца терапии рФСГ увеличилось, а затем, после введения ХГ, снизилось и достигло 0,93 к 12 месяцу лечения. Имеющиеся литературные данные о АМГ/Т<1,02 как предикторе сперматогенеза у мужчин с необструктивной азооспермией [М. Alfano и соавт, 2017], а также выявленная обратная корреляция между АМГ/Т и УС-объемом тестикул ($\rho=-0,537$) позволяют считать снижение этого отношения еще одним показателем эффективности терапии.

Отношение ингибин В/АМГ увеличивалось на всех этапах лечения, прямо коррелировало с УС-объемом тестикул ($\rho=0,798$) и обратно – с возрастом в начале терапии (через 9 и 12 месяцев лечения $r=-0,279$ и $-0,471$ соответственно).

Уровень Э_2 увеличился через 6 месяцев от начала лечения, соответствовал пубертатным значениям до окончания терапии и прямо коррелировал с Т ($\rho=0,775$). У 3 пациентов концентрации Э_2 превышали пубертатные значения, что не сопровождалось гинекомастией и не требовало коррекции дозы ХГ. У 2 из 4 пациентов с МНГА вследствие краниофарингеомы выявили продолженный рост опухоли сразу по завершении лечения. Реакций гиперчувствительности к препаратам рФСГ и ХГ не регистрировали.

Уровни ЛГ и ФСГ оставались низкими на всех этапах лечения, что по данным J. Rohayem и соавт. (2017), подтверждает диагноз ГГ и, по нашему мнению, не позволяет использовать ФСГ в качестве показателя комплаентности.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Более ранняя диагностика ГГ с помощью предложенного нами метода и алгоритма позволяет своевременно начинать терапию заболевания. Дальнейшее изучение особенностей пациентов с синдромом задержки пубертата и формирование более крупных баз данных позволит усовершенствовать предложенные метод и алгоритм дифференциальной диагностики. Применение препаратов рФСГ в комбинации с ХГ в практике врачей-детских эндокринологов позволяет индуцировать пубертат и создавать условия для сперматогенеза. Дальнейшее наблюдение за пациентами позволит оценить ценность такого метода лечения в отношении фертильности и уменьшения объема и длительности вспомогательных репродуктивных технологий.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что наиболее чувствительными и специфичными маркерами гипогонадотропного гипогонадизма у юношей 13,5-17 лет являются высокорослость, крипторхизм, микрогенитализм и аносмия, а также уровни ЛГ $\leq 0,38$ МЕ/л, ФСГ $\leq 1,27$ МЕ/л, тестостерона $\leq 0,48$ нмоль/л, ингибина В ≤ 35 пг/мл, отношения ингибин В/АМГ $\leq 1,87$, ЛГ, стимулированного трипторелином, $\leq 8,62$ МЕ/л и тестостерона, стимулированного трехкратным введением хорионического гонадотропина, $\leq 5,84$ нмоль/л.

2. Определено, что результат балльной оценки уровней ЛГ, ФСГ, тестостерона, ингибина В $\geq 55,07$ позволяет диагностировать гипогонадотропный гипогонадизм, <21,16 – конституциональную задержку полового развития с высокой вероятностью. В случае суммы баллов $\geq 21,16$, но <55,07 требуется расчет отношения ингибин В/АМГ и/или проведение стимуляционных тестов

3. Показано, что структура гипогонадотропного гипогонадизма у пациентов Санкт-Петербурга и Ленинградской области представлена изолированным гипогонадизмом (53,1%), в

том числе у 17,6% – с гипо-/аносмией, и множественной недостаточностью гормонов аденогипофиза (46,9%), в том числе в 46,7% – органической природы. Генетическая причина заболевания выявлена у 61,1% пациентов с изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом и множественной недостаточностью гормонов аденогипофиза.

4. Установлено, что комбинированная терапия рекомбинантным ФСГ и хорионическим гонадотропином при гипогонадотропном гипогонадизме у юношей в возрасте 14–17 лет индуцирует половое развитие, о чем свидетельствует увеличение объема тестикул и повышение уровня тестостерона до пубертатных, а также способствует достижению концентраций ингибина В и АМГ пубертатных значений, что может отражать созревание клеток Сертоли и становление сперматогенеза.

5. Определено, что дополнительными биохимическими маркерами эффективности комбинированной терапии гонадотропинами являются уровни глобулина, связывающего половые гормоны и отношения ингибин В/АМГ, АМГ/Т. Лечение прогнозируется более успешным при его раннем начале, а также при сравнительно более высоких исходных уровнях тестостерона и ингибина В.

6. Выявлено, что комбинированная терапия рекомбинантным ФСГ и хорионическим гонадотропином у пациентов с объемными образованиями хиазмально-селлярной области, даже предварительно частично инактивированными, может повышать риск продолженного роста опухоли.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- При отсутствии начала/прогрессирования полового созревания в возрасте 13,5 лет и старше рекомендуется определить уровни ЛГ, ФСГ, тестостерона, ингибина В и рассчитать улучшенную нормализованную сумму баллов с помощью калькулятора, доступного по ссылке <https://crescente.ioffe.su/>
- При нормализованной сумме баллов более 21,16 и менее 55,07 рекомендовано определение отношения ингибин В/АМГ и/или проведение стимуляционных тестов с трипторелином и 3-кратным введением хорионического гонадотропина.
- За установлением диагноза гипогонадотропного гипогонадизма должна следовать терапия рекомбинантным ФСГ (первые 3 месяца), в сочетании с хорионическим гонадотропином (последующие 9 месяцев и более). Рекомендуются дозы и кратность введения препаратов: рекомбинантный ФСГ – 75 МЕ при массе тела менее 60 кг, 150 МЕ – более 60 кг, подкожно 3 раза в неделю; хорионический гонадотропин – 1000 МЕ подкожно или внутримышечно 2 раза в неделю с последующей титрацией по уровню тестостерона и эстрадиола с целью поддержания их в пределах нормальных значений для стадии пубертата.
- Терапия прогнозируется более эффективной в случае раннего начала лечения и менее выраженного снижения функции яичек.
- Эффективность терапии следует оценивать по ультразвукографическому объему тестикул, уровням тестостерона, ингибина В, АМГ, глобулина, связывающего половые гормоны и отношению АМГ/тестостерон.
- Пациентам с гипогонадотропным гипогонадизмом вследствие объемного образования хиазмально-селлярной области комбинированную терапию гонадотропинами нужно назначать с осторожностью, с обязательным контролем МРТ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Иоффе, И.Ю. Гонадотропины при гипогонадотропном гипогонадизме у юношей: перспективы лечения / Ю.Л. Скородок, И.Ю. Иоффе., И.Л. Никитина, Л.А. Желенина // Лечащий врач. 2018. № 12. С. 44.
2. Иоффе, И.Ю. Применение рекомбинантного ФСГ в комбинированной терапии у юноши с идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом/ Ю.Л. Скородок., И.Ю. Иоффе, И.И. Нагорная, И. Л. Никитина// Медицинский совет. 2018. № 17. С. 260–265

3. Иоффе, И.Ю. Применение стимуляционных тестов для дифференциальной диагностики синдрома задержки пубертата у мальчиков. Как повысить специфичность метода? / И.Ю. Иоффе, Ю.Л. Скородок, Е.В. Плотникова, И.И. Нагорная, К.О. Наговицына, Л.А. Желенина // Педиатр. 2022; 13(3):15-22
4. Иоффе, И.Ю. Дифференциальный диагноз синдрома задержки пубертата у юношей / Л.А. Желенина, Ю.Л. Скородок, И.И. Нагорная, И.Ю. Иоффе // Материалы всероссийского научного форума студентов и молодых ученых с международным участием «Студенческая наука-2017». СПб 2017; с.19

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ	– адренокортикотропный гормон
АМГ	– антимюллеров гормон
ГГ	– гипогонадотропный гипогонадизм
ГСПГ	– глобулин, связывающий половые гормоны
ЗПР	– задержка полового развития
КЗПР	– конституциональная задержка полового развития
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
МГИ	– молекулярно-генетическое исследование
МНГА	– множественная недостаточность гормонов аденогипофиза
МРТ	– магнитно-резонансная томография
рФСГ	– рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон
Т	– тестостерон
ТТГ	– тиреотропный гормон
УЗИ	– ультразвуковое исследование
УС	– ультрасонографический
ФПТ	– функциональная проба тестикул
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ХГ	– хорионический гонадотропин
Э ₂	– эстрадиол
D	– нормализованная сумма баллов
ND	– улучшенная нормализованная сумма баллов (результат балльной оценки)
S	– чувствительность
Sr	– специфичность