

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ИОФФЕ

Ирина Юрьевна

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

3.1.21 – Педиатрия

3.1.19 – Эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Желенина Людмила Александровна
доктор медицинских наук, профессор

Скородок Юлия Леонидовна
кандидат медицинских наук, доцент

Санкт-Петербург – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Становление оси гипоталамус-гипофиз-гонады.....	11
1.2 Гипогонадотропный гипогонадизм: причины и структура.....	18
1.3 Дифференциальная диагностика гипогонадотропного гипогонадизма и конституциональной задержки полового развития.....	23
1.4 Лечение гипогонадотропного гипогонадизма.....	28
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	31
2.1 Материалы исследования.....	31
2.2 Методы исследования.....	32
2.2.1 Критерии включения и исключения. Дизайн исследования.....	32
2.2.2 Клинические методы.....	34
2.2.3 Лабораторно-инструментальное обследование.....	34
2.2.4 Протокол лечения.....	36
2.3. Методы статистического анализа.....	38
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	41
3.1 Дифференциальная диагностика гипогонадотропного гипогонадизма и конституциональной задержки полового развития.....	41
3.1.1 Характеристика обследованных пациентов.....	41
3.1.2 Характеристика пациентов с множественной недостаточностью гормонов аденогипофиза.....	41
3.1.3 Характеристика пациентов с изолированной задержкой полового развития.....	44
3.1.4 Сравнительная характеристика пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом и с конституциональной	

задержкой полового развития, имевших отрицательный результат теста с трипторелином.....	54
3.1.5 Сравнительная характеристика пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом и конституциональной задержкой полового развития.....	58
3.1.6 Алгоритм дифференциальной диагностики гипогонадотропного гипогонадизма и конституциональной задержки полового развития.....	76
3.2 Структура гипогонадотропного гипогонадизма у юношей Санкт-Петербурга и Ленинградской области.....	91
3.3 Лечение гипогонадотропного гипогонадизма рекомбинантным ФСГ и хорионическим гонадотропином.....	93
3.3.1 Характеристика пациентов, включенных в протокол лечения....	93
3.3.2 Контролируемые в ходе лечения параметры.....	95
3.3.3 Динамика роста на фоне терапии.....	95
3.3.4 Динамика суммарного объема тестикул по данным УЗИ.....	97
3.3.5 Изменения уровней тестостерона, ингибина В, АМГ, ГСПГ.....	98
3.3.6 Изменения уровней ЛГ, ФСГ, эстрадиола.....	104
3.3.7 Оценка безопасности терапии	110
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ.....	115
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	126
ВЫВОДЫ.....	127
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	129
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	131
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	132
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	134

ВВЕДЕНИЕ

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 [120]. 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 [14, 129]. Отсутствие лечения при ГГ приводит к развитию медицинской и психосоциальной дезадаптации [3, 57, 82, 102]. Поэтому дифференциальная диагностика ГГ и КЗПР крайне важна, но затруднительна ввиду отсутствия стандартных рекомендаций по выбору, проведению и оценке стимуляционных тестов [80, 92]. В российских федеральных клинических рекомендациях центральное место в лабораторной диагностике ГГ занимает тест с аналогом гонадолиберина (обычно трипторелином), который позволяет исключить заболевание при максимальном стимулированном уровне ЛГ >10 МЕ/л [30]. В то же время исследования G. Binder и соавторов (2015) показали, что на ГГ указывает уровень стимулированного ЛГ <5.3 МЕ/л [50]. Что касается исторически первых в дифференциальной диагностике синдрома задержки пубертата тестов с хорионическим гонадотропином (ХГ), некоторые авторы считают их малоинформативными и недостаточно стандартизированными [89, 139, 159].

Заместительная терапия ГГ до последнего времени представляла собой применение препаратов тестостерона (Т), позволяющих добиться развития вторичных половых признаков и маскулинизации [47]. 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 [2, 7].

Степень разработанности темы исследования

В современной отечественной литературе проблема диагностики и лечения ГГ обсуждается редко [5, 12]. 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 антимюллера гормона (АМГ), стимуляционных тестов с трипторелином и ХГ [50, 76, 139]. 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 [75, 140]. Таким образом, недостаточная изученность вопросов наиболее ценных диагностических маркеров ГГ и критериев эффективности комбинированной терапии 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.

Впервые в России комплексно оценена 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 Т, ингибина В и АМГ, что косвенно свидетельствует о становлении будущей фертильной функции.

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).

Положения, выносимые на защиту

1. Для пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом, в отличие от конституциональной задержки полового развития, характерны: высокорослость, микрогениализм/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.

Степень достоверности и обоснованность результатов

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

Апробация результатов исследования

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 эндокринологическом 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 научной литературы, осуществлено клиническое ведение больных. Создана электронная база данных, выполнен статистический анализ, произведена оценка результатов обследования.

Структура и объем работы

Диссертация состоит из оглавления, введения, 4 глав (обзора литературы, материалов и методов, результатов исследования, обсуждения собственных результатов), выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Работа изложена на 154 страницах машинописного текста, иллюстративный материал представлен 58 рисунками и 16 таблицами. Список литературы включает 173 источника. Из них 33 – отечественных и 140 – зарубежных.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Становление оси гипоталамус-гипофиз-гонады

Репродуктивная система мужчины представлена внутренними гениталиями (семенники, придатки семенников, семявыносящие протоки, семенные пузырьки, предстательная железа, семявыбрасывающие протоки) и наружными гениталиями (половой член и мошонка). Семенники (тестикулы) – мужские половые железы, парные органы, располагающиеся в мошонке. Их эндокринная часть представлена двумя типами клеток: клетками Лейдига, которые располагаются в строме тестикул, и клетками Сертоли, выстилающими семенные каналы. Регуляция функции тестикул в течение всей жизни осуществляется осью гипоталамус-гипофиз-гонады [14, 25]. Ее адекватное функционирование является обязательным условием для нормального развития семенников, синтеза и секреции как стероидных, так и нестероидных гормонов, становления сперматогенеза [16, 33, 62].

Ключевым фактором, регулирующим репродукцию, является гонадотропин-рилизинг гормон (ГнРГ), или гонадолиберин – пептид, состоящий из 10 аминокислот, образующийся, в основном, в аркуатных ядрах гипоталамуса [25, 78 146].

Нейроны, секретирующие ГнРГ – нейроэндокринные клетки, которые закладываются у эмбриона человека вне центральной нервной системы в области обонятельной плакodes на 5 неделе гестации [171]. Предполагают, что они имеют смешанное происхождение: из нервного гребня и от эктодермальных предшественников. ГнРГ-секретирующие нейроны мигрируют в тесной связи с растущими аксонами обонятельных нейронов [51]. После прохождения решетчатой пластинки ГнРГ-секретирующие нейроны перемещаются в

гипоталамус, где отделяются от аксонов-проводников и концентрируются в аркуатных ядрах и преоптической области гипоталамуса [79, 104]. Количество ГнРГ-секретирующих нейронов в мозге развивающегося плода составляет около десяти тысяч [58, 126]. Аксоны ГнРГ-секретирующих нейронов достигают капилляров формирующейся портальной системы гипофиза и в импульсном режиме высвобождают в нее ГнРГ [14, 51].

Гипофиз располагается под гипоталамусом в турецком седле [62]. Хотя гипофиз имеет полностью эктодермальное происхождение, он состоит из двух принципиально разных морфологически и физиологически структур: аденогипофиз (передняя доля) и нейрогипофиз (задняя доля) [62, 152]. Около 15% клеток аденогипофиза составляют гонадотрофы, функцией которых является синтез и секреция гонадотропных гормонов [17].

ГнРГ связывается с рецептором на гонадотрофах передней доли гипофиза, регулируя как синтез, так и высвобождение гонадотропинов (ЛГ, ФСГ) [51, 62]. Стимуляция синтеза и высвобождения ЛГ и ФСГ происходит только при импульсном поступлении ГнРГ [143]. ЛГ и ФСГ стимулируют клетки Лейдига и клетки Сертоли семенников, обеспечивая гормонпродуцирующую и репродуктивную функции [51]. По мнению ряда авторов, уровень ФСГ повышается мгновенно после воздействия ГнРГ, тогда как для повышения концентрации ЛГ требуется более длительное импульсное воздействие гонадолиберина [143, 160].

Взаимодействуя с рецепторами на клетках Лейдига, ЛГ запускает ряд ферментативных реакций, преобразующих холестерин в Т, который является основным гормоном яичек [14, 62]. Физиологическая роль Т различается в разные периоды онтогенеза. Во внутриутробном периоде он стимулирует дифференцировку внутренних и наружных гениталий по мужскому типу и индуцирует превращение первичных половых клеток в сперматогонии. Также он отвечает за половую дифференцировку мозга. В пубертатном возрасте Т стимулирует развитие вторичных половых признаков, сперматогенез, рост

мышечной и костной ткани, функцию сальных и потовых желез, перераспределение жировой клетчатки, определяет половое поведение [14]. Повышение уровня Т по принципу отрицательной обратной связи снижает выработку ЛГ гипофизом [62].

Связываясь с рецепторами на клетках Сертоли, ФСГ стимулирует их пролиферацию и выработку целого ряда полипептидов, важнейшими из которых являются АМГ и ингибин В [51, 172]. Повышение уровня ингибина В по принципу отрицательной обратной связи снижает выработку ФСГ гипофизом [172].

В становлении репродуктивной функции мужчины можно выделить несколько периодов. Первый период активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы происходит внутриутробно. Закладка гипофиза различима на 4—5 неделе эмбриогенеза. ЛГ определяется в передней доле гипофиза начиная с 9 недели гестации, а в кровотоке плода - с 12 недели [90]. Секреция ГнРГ становится необходимой для поддержания функции гонадотрофов начиная с 17—18 недели внутриутробного развития. Уровни гонадотропинов у плода достигают пика к середине гестации и снижаются к рождению. Это снижение, скорее всего, связано с формированием отрицательной обратной связи, опосредованной, в том числе, повышением уровней плацентарных эстрогенов и прогестерона [101, 106]. Однако основную роль в формировании отрицательной обратной связи играют гормоны семенников [62].

Закладка тестикул происходит на вентральной поверхности мезонефроса. Яички формируются из индифферентной гонады, состоящей из клеток целомического эпителия, клеток мезенхимы и половых клеток. Первые признаки дифференцировки гонады по мужскому типу появляются на 6-7-й неделе внутриутробного развития под влиянием экспрессии гена SRY [14, 113]. Ген SRY картирован на коротком плече хромосомы Y (Yp11.3) и кодирует фактор транскрипции, который запускает каскад генов, участвующих в дифференцировке гонады по мужскому типу [29]. Первым признаком дифференцировки являются

образование первичных канальцев. Они представлены клетками Сертоли, которые окружают половые клетки. С 7 недели гестации клетки Сертоли начинают вырабатывать АМГ. Клетки Лейдига дифференцируются из клеток мезенхимы на 8 неделе гестации, и с этого времени секретируют Т и инсулиноподобный фактор-3 (ИПФ3) [14, 27].

Внутренние половые органы развиваются из 2 типов протоков: мезонефральных (Вольфовых) и парамезонефральных (Мюллеровых). Под влиянием высокой местной концентрации АМГ к 10-й неделе внутриутробного развития происходит дегенерация Мюллеровых протоков. Под действием высокой местной концентрации тестостерона к 14-й неделе гестации из мезонефральных протоков формируются придатки яичек, семявыносящие протоки и семенные пузырьки [14].

Плацентарный ХГ с конца 1 триместра беременности, а далее и ЛГ плода регулируют пролиферацию и дифференцировку клеток Лейдига, а также секрецию ими Т, который необходим для маскулинизации наружных и внутренних гениталий [135]. С 12 по 14-16-ю недели гестации происходит дифференцировка наружных половых органов по мужскому типу (полового члена и мошонки) под влиянием 5- α дигидротестостерона. Он образуется из тестостерона под действием фермента 5- α редуктазы 2 типа в ткани полового бугорка и губно-мошоночных складках [14]. 5- α дигидротестостерон вызывает также формирование предстательной железы [166].

Семенники закладываются в области мезонефроса, а к рождению мигрируют в мошонку. Процесс миграции тестикул подразделяют на 2 этапа. Первый, от места закладки до внутреннего пахового кольца, заканчивается к 20 неделе гестации. Он происходит под влиянием АМГ и ИПФ-3, а также за счет несимметричного роста сегментов тела. Второй этап – миграция яичек в мошонку при физиологической беременности завершается к 35–36 неделе гестации. Он происходит под действием Т, стимулированного ХГ плаценты и ЛГ плода [14].

До середины гестации продукция Т в большей степени зависит от ХГ плаценты, нежели от собственного ЛГ плода [106]. Однако в третьем триместре рост наружных гениталий и миграция яичек в мошонку напрямую зависят от секреции Т клетками Лейдига, стимулированными гипоталамо-гипофизарной системой плода [53, 106].

К концу первой недели жизни происходит снижение уровней плацентарных гормонов, что сопровождается усилением импульсной секреции ГнРГ [168] и, как следствие, повышением уровня гонадотропинов и половых стероидов. Это второй период повышения активности оси гипоталамус-гипофиз-гонады продолжается в среднем до 6 месяцев жизни и называется мини-пубертатом. Максимальный уровень секреции гонадотропных и половых гормонов приходится на возраст от 1 до 3 месяцев жизни [171]. В этот период происходит ФСГ-зависимая пролиферация клеток Сертоли, проявляющаяся увеличением объема яичек, повышением концентрации ингибина В и АМГ [139, 140]. Затем уровень ингибина В снижается и остается низким до наступления пубертата. Напротив, концентрация АМГ остается высокой до начала полового созревания и снижается лишь после достижения достаточного уровня тестостерона внутри семенников [172].

Снижение активности центров гипоталамуса, контролирующих секрецию гонадотропинов, со второго полугодия жизни приводит к снижению концентраций ЛГ, ФСГ и тестостерона – наступает период физиологического «покоя», или «ювенильной паузы», который продолжается до конца препубертатного периода (9–10 лет) [14]. В это время основная часть объема яичек представлена клетками Сертоли, которые непрерывно вырабатывают АМГ и ингибин В [61, 96].

Пубертатный период начинается с постепенного снижения сдерживающего влияния центральной нервной системы (ЦНС) и чувствительности гипоталамуса к отрицательному влиянию половых гормонов [14]. Конкретный триггер,

запускающий пубертат, неизвестен [62, 117]. Возможные механизмы активация оси представлены на рисунке 1.



Рисунок 1 - Схема нейронных путей передачи циркадианных сигналов гонадолиберинпродуцирующей системе [23]

В начале пубертата отмечается сначала ночное, а затем и дневное импульсное повышение ГнРГ, приводящее к увеличению концентраций гонадотропинов [62, 69, 146], Первым нарастает уровень ФСГ, который стимулирует пролиферацию клеток Сертоли и сперматогоний, что сопровождается увеличением объема яичек. Далее увеличивается секреция ЛГ, под действием которого, нарастает продукция Т в клетках Лейдига. В отличие от «минипуберта», во время которого в клетках Сертоли отсутствуют рецепторы к андрогенам, в период пубертата экспрессия этих рецепторов высокая [132]. Суммарное воздействие ФСГ и внутриканальцевого тестостерона на клетки Сертоли приводит к окончанию их пролиферации и к индукции первой волны сперматогенеза [40].

Схема изменения уровней гонадотропных гормонов и гормонов тестикул показана на рисунках 2,3.

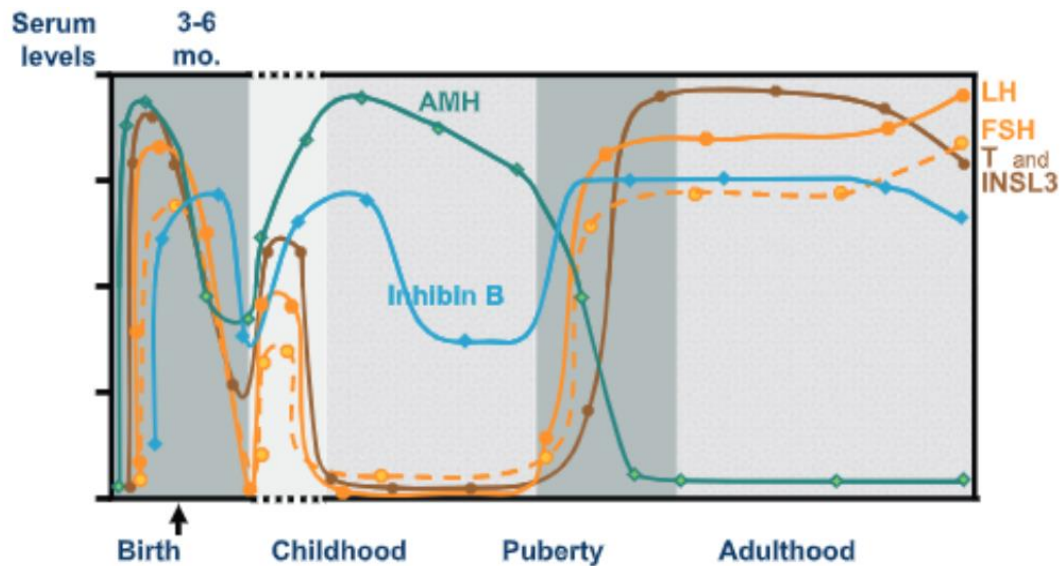


Рисунок 2 - Схема изменения сывороточных уровней (serum levels) ЛГ (LH), ФСГ (FSH), ИПФ-3 (INSL3), тестостерона (Т), АМГ (AMH), ингибина В (inhibin B) у мужчин в течение разных периодов жизни: при рождении (birth), в детстве (childhood), в пубертате (puberty) и во взрослом возрасте (adulthood) [135]

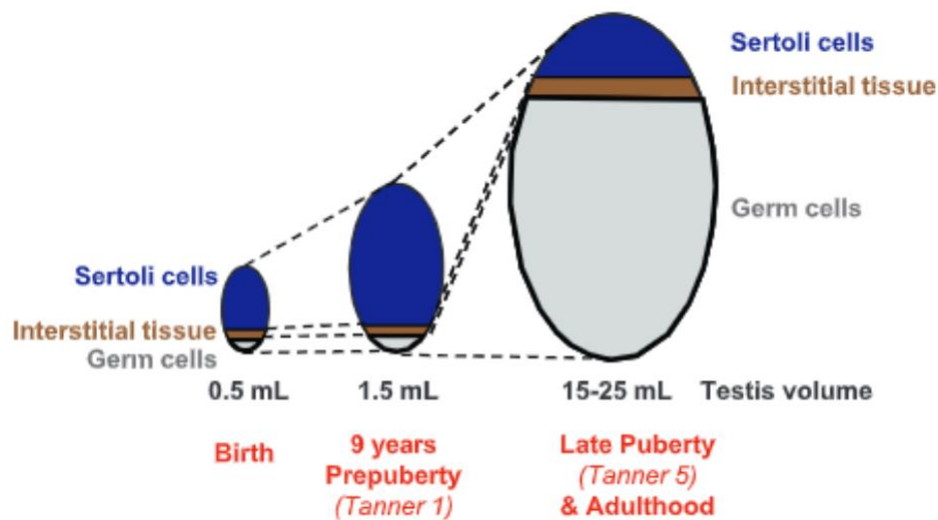


Рисунок 3 – Изменения объема тестикул (testis volume) за счет изменения соотношения клеток Сертоли (Sertoli cells), интерстициальной ткани (interstitial tissue) и половых клеток (Germ cells) в различные периоды жизни: при рождении (birth), в препубертатном (prepuberty) и взрослом возрасте (adulthood) [135]

1.2 Гипогонадотропный гипогонадизм: причины и структура

Гипогонадизм – это клинический и лабораторный синдром, который сопровождается снижением продукции половых гормонов или резистентностью к половым гормонам [2, 6, 24]. По данным литературы, заболевание регистрируется у 8,8% мужчин, обследованных по поводу нарушений сперматогенеза [119].

В зависимости от уровня поражения выделяют первичный гипогонадизм, обусловленный первичным поражением гонад и сопровождающийся гиперсекрецией гонадотропинов (гипергонадотропный), и вторичный, или центральный (гипогонадотропный), возникающий, вследствие снижения уровней гонадотропинов (при поражении гипоталамуса и/или гипофиза) и следовательно, приводящий к отсутствию или недостаточной стимуляции гонад [14, 25, 134]. На долю ГГ приходится 2% среди всех причин бесплодия [37, 98, 119, 163].

ГГ разделяют на врожденный и приобретенный. Врожденный ГГ может быть как изолированным, так и комбинированным – сочетаться с недостаточностью других гормонов гипофиза [56, 109]. Распространённость изолированного ГГ среди мужчин составляет от 1:4000-5000 до 1:10000 новорожденных [10, 109]. К врожденным формам изолированного ГГ приводят патогенные генетические варианты, в результате которых нарушается 1) закладка, миграция и дифференцировка нейронов, секретирующих ГнРГ; 2) формирование сети нейронов, регулирующих секрецию ГнРГ; 3) функционирование гонадотрофов [48, 103]. Врожденные формы ГГ, сочетающиеся с дефицитом других тропных гормонов аденогипофиза (множественная недостаточность гормонов аденогипофиза, МНГА), развиваются в результате повреждения закладки гипоталамо-гипофизарной области и/или нарушения дифференцировки клеток аденогипофиза [35].

К настоящему времени известно более 40 различных генов, вариантные замены в которых ассоциированы с развитием изолированного ГГ и ГГ в составе МНГА [11]. Описаны Х-сцепленный рецессивный, аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный типы наследования. Мутации в определенном гене не всегда ассоциированы с аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным типом наследования. В одном и том же гене одни патогенные варианты могут приводить к доминантному типу наследования, другие патогенные варианты – к рецессивному. Кроме того, описаны дигенный и олигогенный тип наследования [11, 131].

В структуре врожденного изолированного ГГ выделяют варианты с аносмией (синдром Каллман), гипоосмией и нормосмический ГГ. К настоящему времени известно, что контроль над дифференцировкой и миграцией ГнРГ-секретирующих нейронов из обонятельной плакоды в медиальный базальный гипоталамус осуществляют продукты генов *KAL1* (*ANOS1*), *FGFR1*, *FGF8*, *FGF17*, *IL17RD*, *DUSP6*, *SPRY4*, *FLRT3*, *KLB*, *PROK2*, *PROKR2*, *HS6ST1*, *CHD7*, *WDR11*, *SEMA3A*, *IGSF10*, *SMCHD1*, *CCDC141*, *FEZF1* [10, 11, 25, 131]. Одним из главных генов, регулирующих этот процесс, является ген *KAL1* (*ANOS1*) (Xp22.3), кодирующий белок аносмин. Он был идентифицирован первым из перечисленных в конце XX века [66]. Именно с патогенными вариантами в этом гене первоначально ассоциировали синдром Каллман – классическое сочетание ГГ и аносмии (реже гипоосмии) [10, 66, 108]. Патогенные варианты в этом гене расценены как причина ГГ примерно в 50% семейных случаев синдрома Каллман [160]. Позже были идентифицированы и другие гены, регулирующие дифференцировку и миграцию ГнРГ-секретирующих нейронов. К 2014 году установлено, что функция как минимум пяти генов обеспечивает дифференцировку ГнРГ-секретирующих нейронов в эмбриональном периоде (*WDR11*, *FGFR1/FGF8*, *NELF*, *HS6ST1*). Продукт гена *WDR11* играет значительную роль в развитии как обонятельных, так и ГнРГ-секретирующих нейронов. Нарушение дифференцировки клеток-предшественников в ГнРГ-

секретирующие нейроны и обонятельные нейроны в обонятельной плакоде происходит ввиду снижения экспрессии генов *FGF8* и *FGFR1*, кодирующих фактор роста фибробластов 8 и его рецептор [32]. Патогенные варианты в гене *FGFR1*, по данным литературы, выявляются примерно у 20% пациентов с ГГ [110]. Гены *PROK1/PROKR1* и *PROK2/PROKR2* кодируют компоненты прокинетицитиновой системы, состоящей из двух высокоомологичных (на 85%) рецепторов (*PROKR1* и *PROKR2*) и двух их лигандов (*PROK1* и *PROK2*). Пара рецептор-лиганд *PROKR2/PROK2* необходима для дифференцировки обонятельных луковиц. Патогенные варианты в этих генах также приводят к формированию ГГ с аносмией [70, 123].

Продукты генов *KISS1/KISS1R*, *TAC3/TACR3*, *LEP/LEPR* и гена *PCSK1B* вовлечены в регуляцию нейрональной сети, влияющей на секрецию ГнРГ. Они оказывают стимулирующий эффект на высвобождение ГнРГ и, соответственно, последующий синтез гонадотропинов. Как правило, патогенные варианты в этих генах приводят к формированию нормосмических форм ГГ. Установлено, что у пациентов с изолированным ГГ вследствие патогенного варианта в гене *KISS1R* значительно снижется амплитуда импульсов ЛГ при сохраняющейся нормальной частоте. Функционирование системы генов *TAC3/TACR3* также необходимо для нормальной эмбриональной секреции гонадотропинов. Лептин (ген *LEP*) стимулирует экспрессию гена *KISS1* и уменьшает выработку нейропептида Y (*NPY*) в аркуатном ядре гипоталамуса – приводит к повышению синтеза и секреции ГнРГ. Ген *PCSK1* кодирует нейроэндокринную конвертазу 1 (*NEC1*). Считается, что она катализирует процессинг прогормонов, в том числе ГнРГ [8].

Без адекватной функции рецептора ГнРГ (*GNRHR*) невозможно осуществление биологического эффекта этого гормона, то есть регуляция синтеза и секреции ЛГ и ФСГ гонадотрофами. Также в функционировании гонадотрофов гипофиза участвуют гены *HESX1*, *PROP1*, *DAX1 (NROB1)*, *LHX3* [55]. Патогенные варианты в гене *DAX1* приводят к снижению как гипоталамической секреции ГнРГ, так и гипофизарной выработки гонадотропинов [35, 148, 149]. Пары

лиганд-рецептор *LHB/LHR* и *FSHB/FSHR* относятся к генам, регулирующим активность ЛГ и ФСГ. Дефицит гонадотропинов в случае вариантов в генах *LHB* и *FSHB* обусловлен нарушением синтеза β -субъединиц ЛГ и ФСГ соответственно, так как именно β -субъединица определяет специфические свойства гормонов (распознавание рецептора, иммунные свойства) [32, 48, 112, 162].

Среди вариантов, приводящих к возникновению ГГ в структуре МНГА, чаще всего описывают гены *HESX1*, *LHX3*, *LHX4*, *PROP1*, *Pit1*, *SOX3*, *SOX2*, *LEPR/LEP* и др [109].

Гены, вариантные замены в которых ассоциированы с развитием ГГ, представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Гены, вариантные замены в которых ассоциированы с развитием гипогонадотропного гипогонадизма [10]

Патогенез	Гены
Нарушение эмбриональной миграции ГнРГ-секретирующих нейронов	<i>ANOS1</i> , <i>FGFR1</i> , <i>FGF8</i> , <i>FGF17</i> , <i>IL17RD</i> , <i>DUSP6</i> , <i>SPRY4</i> , <i>FLRT3</i> , <i>KLB</i> , <i>PROK2</i> , <i>PROKR2</i> , <i>HS6ST1</i> , <i>CHD7</i> , <i>WDR11</i> , <i>SEMA3A</i> , <i>IGSF10</i> , <i>SMCHD1</i> , <i>CCDC141</i> , <i>FEZF1</i>
Нарушение пульсовой секреции ГнРГ	<i>TAC3</i> , <i>TACR3</i> , <i>KISSIR</i> , <i>GNRH1</i>
Нарушение формирования гипоталамо-гипофизарной области	<i>NR0B1(DAX1)</i> , <i>NR5A1</i> , <i>SRA1</i> , <i>HTSX-1</i> , <i>LHX3</i> , <i>PROP-1</i> , <i>SOX-2</i>
Нарушение функционирования гипофиза	<i>GNRHR</i> , <i>FSHB</i> , <i>LHB</i>
ГГ, ассоциированный с ожирением	<i>LEP</i> , <i>LEPR</i> , <i>PCSK1</i>

Продолжение таблицы 1

ГГ, ассоциированный с нейродегенеративными заболеваниями	Синдром Гордона Холмса: мозжечковая атаксия±дистрофия сетчатки (<i>PNPLA6</i> , <i>RNF216</i> , <i>OTUD4</i> , <i>STUB1</i>), 4Н синдром: гипомиелинизация, гиподонтия (<i>POLR3A</i> , <i>POLR3B</i>), Варбург микросиндром: микроцефалия, микрокорния, задержка психического развития, зрительная атрофия (<i>RAB3GAP1</i> , <i>RAB3GAP2</i> , <i>RAB18</i> , <i>NBC1D20</i>), <i>DMXL2</i> : неиммунный инсулинзависимый сахарный диабет, гипогликемия, вторичный гипотиреоз, задержка психического развития, периферическая демиелинизирующая сенсорно-моторная полинейропатия
--	--

По данным некоторых авторов, для северо-американской и турецкой популяций наиболее характерны патогенные варианты в генах *GNRHR* и *KAL1* (Bhagavath и соавторы, 2006), для бразильской – *KAL1*, *FGFR1* и *GNRHR* (LGL Amato и соавторы, 2019), для датской и финской – *KAL1* и *FGFR1* (Т. Varimo и соавторы, 2016) [39, 49, 164].

Врожденные формы ГГ также могут входить в состав таких синдромов как синдром Прадера-Вилли, Барде-Бидля, Лоуренса-Муна, Мэддока и других [14].

Приобретенные формы ГГ могут быть следствием заболеваний гипоталамо-гипофизарной области или воздействия на нее факторов, приводящих к нарушению ее регуляции или функции. К ним можно отнести воспалительные (в том числе постэнцефалитические) изменения, травмы, воздействие радиации (в том числе лучевой терапия по поводу онкологических заболеваний), опухолевые процессы, гранулематозные заболевания (туберкулез, саркоидоз), прием ряда

лекарственных препаратов. Приобретённый ГГ развивается у 38–82% детей с объемными образованиями хиазмально-селлярной области (краниофарингиомы, глиомы, аденомы гипофиза и т. д.) [10, 109].

1.3 Дифференциальная диагностика гипогонадотропного гипогонадизма и конституциональной задержки полового развития

Причиной синдрома задержки пубертата у мальчиков могут быть КЗПР и гипогонадизм [14]. КЗПР характеризуется временной, только в периоде полового созревания, недостаточностью андрогенов у юношей, тогда как гипогонадизм развивается в результате стойкого снижения секреции андрогенов и требует своевременного начала заместительной терапии, отсутствие которой может привести к медицинским, а также психологическим и социальным неблагоприятным последствиям [2, 82, 102, 153]. Таким образом, дифференциальная диагностика ГГ и КЗПР в пубертатном возрасте приобретает важное значение и является одной из сложнейших задач для детского эндокринолога [80, 92].

На сегодняшний день нет единого «золотого стандарта» диагностики гипогонадизма. Существующие в настоящее время нормативные документы и клинические рекомендации не всегда позволяют надежно дифференцировать ГГ и КЗПР [10, 20–22, 30].

Согласно федеральным клиническим рекомендациям, а также многим зарубежным литературным данным, диагностика включает оценку клинических симптомов: отсутствие вторичных половых признаков у мальчиков 14 лет и старше, объём каждого из яичек менее 4 мл при измерении орхидометром Prader [30, 51, 129, 139]. Кроме того, симптомами врожденного ГГ могут быть микропенис и крипторхизм, так как рост полового члена и второй этап миграции

семенников в значительной мере зависят от ГнРГ-индуцированной секреции ЛГ и Т [53]. Однако по мнению Soo-Hyun Kim (2015), чувствительность этих симптомов невысока (5–10% и 30% соответственно) [104]. Такие аномалии развития, как расщелина верхней губы, твердого и мягкого неба, бимануальная синкинезия, колобома радужки, гипертелоризм (глазной), паралич глазодвигательного нерва часто сочетаются с пороками развития гипоталамо-гипофизарной области и могут быть ассоциированы с гипопитуитаризмом. По наблюдению ряда авторов, микропенис или крипторхизм, а также расщелина твердого и мягкого неба, нейросенсорная тугоухость и аносмия не наблюдаются у пациентов с КЗПР [77, 122, 100, 141]. Несмотря на это, генитальные и экстрагенитальные аномалии развития не являются надежными дифференциально-диагностическими признаками. Единственными убедительными дополнительными симптомами ГГ (синдрома Kallman) считают сочетание евнухоидных пропорций тела с аносмией/гипосмией, подтвержденной при помощи обонятельных тестов. В этих случаях нередко при магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявляют аплазию/гипоплазию обонятельных луковиц и трактов [104].

Задержка полового развития и гипогонадизм нередко сопровождаются отставанием физического развития [133], поэтому оценка антропометрических показателей также необходима для верификации диагноза. Известно, что скорость роста у мальчиков с ГГ значительно ниже, чем при КЗПР ($3,2 \pm 1,3$ см/год против $4,1 \pm 1,7$ по данным Т. Varimo и соавторов), в связи с чем авторы рекомендуют расценивать скорость роста менее 3 см/год как дополнительный критерий ГГ [165]. J. Rohayem и соавторы (2015), а также Т. Varimo и соавторы (2017) отмечают, что индекс массы тела (ИМТ) значительно выше у препубертатных пациентов с КЗПР, нежели с ГГ [139, 165]. В то же время некоторые авторы указывают, что для врожденных форм ГГ характерны избыточный вес или ожирение в допубертатном возрасте и высокорослость после 14 лет [14, 115].

В отечественной и зарубежной литературе много противоречивых данных о ценности ряда лабораторных методов для дифференциальной диагностики КЗПР и ГГ.

Согласно Европейскому консенсусу, ГГ характеризуется низким уровнем тестостерона (обычно менее 2 нмоль/л) и низкими или низконормальными концентрациями ЛГ и ФСГ [51]. Авторы проекта клинических рекомендаций «Гипогонадизм у детей и подростков», 2021 предлагают ориентироваться на базальные уровни ЛГ <0,6 МЕ/л, ФСГ <1,2 МЕ/л, Т <2,0 нмоль/л в качестве первого этапа диагностики, дополнительным критерием ГГ служит содержание ингибина В <35 пг/мл на I стадии полового развития и <65 пг/мл на II стадии полового развития [10]. Латышев О. Ю. и соавторы (2019) приводит дискриминационные значения этих гормонов в отношении КЗПР: ЛГ ≥ 0,3 МЕ/л, ФСГ ≥ 0,5 МЕ/л, ингибин В ≥ 58 пг/мл [12]. Однако указанные авторы считают, что значения всех показателей у пациента должны быть ниже или выше диагностических уровней для ГГ или КЗПР соответственно, и это является недостатком, потому что при несоблюдении данного условия в отношении хотя бы одного показателя дифференциальная диагностика становится затруднительной.

С другой стороны, ряд авторов считает неинформативным однократное определение уровней гонадотропных гормонов в связи с их пульсирующим ритмом секреции [30, 139,] и предлагают ориентироваться на результаты стимуляционных тестов, в первую очередь, с аналогами ГнРГ [169]. При этом информативным считается максимальный подъем уровня ЛГ в ответ на введение препаратов ГнРГ или его аналогов (диферелин, бусерелин). Критерии оценки данного теста широко варьируют в исследованиях разных авторов. Российские федеральные клинические рекомендации (2014г) предлагают ориентироваться при диагностике ГГ на максимальный стимулированный уровень ЛГ <10 МЕ/л [30]. Согласно проекту клинических рекомендаций 2021 года, уровень ЛГ <5 МЕ/л расценивается как маркер ГГ, а подъем ЛГ >8 МЕ/л – как характерный для КЗПР [10]. G. Binder, и соавторы (2014) также установили, что

уровень стимулированного ЛГ $< 5,3$ МЕ/л указывает на ГГ в 100% случаев [50]. Однако, по данным ряда авторов, информативность данного теста не высока [45, 67, 139]. Следует заметить, что отрицательный результат теста может быть получен и при КЗПР, особенно если на момент проведения стимуляционного теста возраст ребенка младше 13,5–14 лет и костный возраст < 12 –13 лет [10, 14, 30]. Неадекватный подъем ЛГ в ходе стимуляционного теста в данном случае может быть обусловлен биологической незрелостью гонадотрофов при КЗПР. Кроме того, подъем уровня ЛГ ≥ 5 , но ≤ 8 МЕ/л требует дополнительного обследования и динамического наблюдения [10, 44, 154].

Тест с ХГ основан на способности гонад адекватно секретировать Т в ответ на стимуляцию [84]. Это возможно при условии предыдущего воздействия гонадотропинов на гонады, приводящего к сенсibilизации клеток Лейдига. При врожденных формах ГГ, в отличие от КЗПР, воздействие гонадотропинов в период внутриутробного развития и мини-пубертата, как правило, отсутствует или снижено. В связи с этим секреция тестостерона в ответ на стимуляцию оказывается недостаточной [10, 72, 73]. Отечественные и зарубежные авторами предлагают несколько протоколов проведения теста с ХГ (однодневный, трехдневный, двухнедельный тест; рекомендуют разные дозы ХГ) и способов его интерпретации [10, 14, 30, 65, 68, 94, 147]. Однако данный метод исследования некоторые авторы считают малоинформативным [54, 89, 139].

В последнее время в литературе активно обсуждаются диагностические для ГГ пороговые уровни ингибина В и АМГ. Эти гормоны вырабатываются клетками Сертоли, в основном, независимо от гонадотропинов. Тем не менее, ФСГ может влиять на секрецию ингибина В и АМГ в препубертатном возрасте посредством индукции пролиферации клеток Сертоли [74, 87, 136, 137]. Поэтому вызывает сомнения утверждение М. Hafez и соавторов (2014) о том, что поскольку между уровнями ингибина В, АМГ, с одной стороны, и стимулированным уровнем Т, с другой, найдена прямая корреляция, оценка концентраций ингибина В и АМГ может заменить тест с ХГ [89]. Так,

L. Adan (2010) указывает, что ингибин В и АМГ не отражают дефицит ЛГ и могут быть нормальными несмотря на наличие ГГ [36].

При КЗПР, когда функция клеток Сертоли не нарушена, секреция АМГ остается высокой вплоть до возрастания уровня внутригонадного Т [88, 170]. Это позволяет использовать уровень АМГ как критерий нарушения полового созревания еще в допубертатном периоде [10]. Более того, R. Coutant и соавторы (2010) показали, что при объеме яичек <3 мл уровни АМГ значимо ниже у пациентов с ГГ, чем у юношей с КЗПР. У этих пациентов АМГ <110 пмоль/л (15,54 нг/мл) позволил верифицировать ГГ у 83% пациентов. С другой стороны, определение лишь одного уровня АМГ не позволяет достоверно провести дифференциальную диагностику ГГ и КЗПР в связи со значительной динамикой концентрации этого гормона в начале пубертатного периода [63].

Уровень ингибина В, диагностический для ГГ, по мнению ряда авторов, варьирует от 28.5 пг/мл – 42 пг/мл [89, 159] и даже до 111 пг/мл [51]. Большинство авторов рекомендуют оценивать концентрацию ингибина В в зависимости от стадии полового развития: <35 пг/мл на I и <65 пг/мл на II стадии по Tanner указывают на ГГ [4, 10, 63]. Европейский Консенсус, в свою очередь, предлагает расценивать уровень ингибина В <30 пг/мл как маркер тяжелой недостаточности ГнРГ [51]. Несмотря на признание ингибина В ценным маркером в диагностике ГГ, ряд авторов считает, что его уровень следует оценивать в сочетании с концентрациями других гормонов [50, 116, 165]. Например, G. Binder и соавторы (2015) считают надежным маркером ГГ сочетание сниженных уровней ингибина В (<111 пг/мл) с базальным ЛГ $<0,3$ МЕ/л [50]. S. Trabado и соавторы (2014) показали, что снижение ингибина В <35 пг/мл, базального Т $<0,3$ нмоль/л и ФСГ $<0,7$ МЕ/л при их одновременном определении высокоинформативно для диагностики ГГ [165].

S. Trabado и соавторы (2014) считают, что можно использовать ИПФ-3 для оценки тяжести дефицита ЛГ у пациентов с ГГ [159]. Однако в исследованиях J. Roуаem и соавторов (2015) значимой разницы между уровнями ИПФ-3 между

пациентами с КЗПР и ГГ установлено не было [139]. Следует также отметить, что определение этого показателя весьма затруднительно в условиях рутинной практики.

1.4 Лечение гипогонадотропного гипогонадизма

Традиционно для лечения всех форм гипогонадизма у юношей используют препараты Т, которые позволяют добиться удовлетворительных результатов в формировании мужского телосложения, достижения конечного роста и V стадии полового развития. Однако объем гонад в этом случае остается допубертатным, и созревание сперматогенного эпителия в таких условиях невозможно [75, 114, 145]. Как следствие, пациенты остаются бесплодными, испытывают психосоциальную неудовлетворенность [43, 71, 114]. В связи с внедрением новых методик вспомогательных репродуктивных технологий во всем мире встал вопрос о повышении репродуктивного потенциала у мужчин с ГГ [3, 91, 93].

По данным литературы, использование препаратов гонадотропинов: ХГ и рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ) – у взрослых пациентов с ГГ позволяет не только увеличить объем гонад, но и, в ряде случаев, добиться сперматогенеза [2, 15, 59, 127]. Однако терапия, начатая у взрослых пациентов, далеко не всегда позволяет получить удовлетворительные результаты спермограммы [140, 151]. Полагают, что инициировать применение препаратов гонадотропинов у пациентов с ГГ необходимо в пубертатном. Это приведет к созреванию сперматогенного эпителия (что повысит вероятность фертильности в будущем), улучшит качество жизни, а также поможет существенно снизить стоимость лечения бесплодия у взрослых [2, 75, 118, 130].

Тем не менее, при лечении ГГ у подростка, когда он и его родители настаивают на сохранении возможности фертильности, врач сталкивается с рядом вопросов, касающихся сроков начала терапии, выбора препаратов и последовательности их введения, режима дозирования. Так, актуальный приказ Министерства здравоохранения РФ №746н от 9 ноября 2012 года «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при гипогонадизме» предусматривает применение препаратов Т и лишь в четверти случаев – ХГ [22]. При этом препараты рекомендуют использовать «в соответствии с инструкцией по применению», «в индивидуальном режиме дозирования в зависимости от показаний и схемы лечения» [28]. Проект клинических рекомендаций (2021г.) также предписывает терапию препаратами эфиров Т в большинстве случаев. Указывая на возможность восстановления фертильности у пациентов с ГГ путем введения гонадотропинов, авторы подчеркивают, что тактика лечения определяется актуальностью вопроса фертильности для пациента, и предлагают несколько схем лечения [10].

В публикациях зарубежных авторов также можно найти результаты исследований различных вариантов терапии гонадотропинами [46, 52, 140, 145]. Например, J. Rohayem и соавторы начинают с ХГ в индивидуальных и постепенно возрастающих дозах до достижения уровня Т, соответствующего стадии полового развития пациента. При этом стартовая и полная терапевтическая дозы ХГ, а также целевой уровень Т зависят от наличия/отсутствия предшествующей терапии препаратами половых гормонов. Далее к терапии добавляют препараты рФСГ (фоллитропин альфа) в дозе 75/150 МЕ [140]. N. Sato и соавторы предлагают одновременное начало введение препаратов ХГ и рФСГ в минимальных дозах с постепенным (раз в 6 месяцев) их увеличением до полных заместительных: 3000 ЕД и 150 ЕД соответственно – 1 раз в неделю [145].

Между тем, накопленные литературные данные свидетельствуют о первоочередной роли ФСГ в создании условий для будущего сперматогенеза в пубертатном возрасте [124, 125, 173]. У подростков так называемая вторая волна

пролиферации клеток Сертоли (первой называют пролиферацию незрелых клеток Сертоли в периоде «мини-пубертата» под действием гонадотропных гормонов) и увеличение объема тестикул связаны с повышением секреции ФСГ клетками гипофиза, стимулированными ГнРГ [62]. По данным JJ Koskenniemi и соавторов (2017), после этого ЛГ способствует повышению уровня Т [105], что ведет, благодаря экспрессии соответствующих рецепторов на поверхности клеток Сертоли в пубертатном периоде, к их конечной дифференцировке [125, 132]. От количества клеток Сертоли зависит качество спермограммы [95, 130]. Поэтому многие исследователи полагают, что начинать следует с препаратов рФСГ, со временем переходя на комбинированную терапию обеими гонадотропинами [75, 130, 151]. Продолжительность периода монотерапии препаратами рФСГ, по данным литературы, варьирует от нескольких месяцев до 2 лет, находится в обратной зависимости от возраста пациентов и определяется уровнем ингибина В [75, 130]. Так, А. Dwyer и соавторы (2013) показали, что концентрация ингибина В претерпевает значимые изменения в первые 2–3 месяца введения препаратов рФСГ, после чего приобретает вид «плато» [75], подобно физиологическим изменениям в пубертатном возрасте [25]. В 56-недельном исследовании R. Shankar и соавторов (2022), проведенному по подобному протоколу, было достигнуто пубертатное увеличение тестикул, повышение уровней Т и ингибина В, повышение, а затем снижение содержания АМГ [151].

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

Исследование проводили в 2017–2021 годах на кафедре детских болезней имени профессора И. М. Воронцова (заведующий кафедрой доктор медицинских наук профессор Новик Геннадий Айзикович) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования (ФГБОУ ВО) «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» (СПбГПМУ) Минздрава России (ректор доктор медицинских наук, профессор Иванов Дмитрий Олегович).

Набор пациентов проводили среди подростков, проходящих обследование на клинических базах кафедры: консультативно-диагностический центр (заведующий Захаров Дмитрий Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана) и клиника ФГБОУ ВО СПбГПМУ (заведующая отделением Тыртова Людмила Викторовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии СПбГПМУ заслуженный врач России), детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий имени К. А. Раухфуса (заведующая отделением Досовицкая Елизавета Романовна, врач высшей категории), городской детский эндокринологический центр (заведующая Дубинина Татьяна Александровна, врач высшей категории, главный внештатный детский эндокринолог Санкт-Петербурга), Ленинградское областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения детская клиническая больница – ЛОГБУЗ ДКБ (заведующая Панова Татьяна Федоровна, врач высшей категории, заслуженный врач России) и в районных поликлиниках Санкт-

Петербурга (СПб). Таким образом, достигнут максимальный охват пациентов с синдромом задержки пубертата.

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, а также 32 пациента с ГГ в возрасте 14-17 лет с целью изучения структуры заболевания и 14 – с целью оценки эффективности и безопасности лечения.

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) [19] и одобренное юридическим отделом и Этическим Комитетом ФГБОУ ВО СПбГПМУ (протокол № 5/8 от 18 мая 2017 г).

2.2. Методы исследования

2.2.1. Критерии включения и исключения. Дизайн исследования

Исследование состояло из трех частей: часть 1 – Дифференциальная диагностика синдрома задержки пубертата у подростков 13,5-17 лет; часть 2 – Структура ГГ у юношей СПб и Ленинградской области (ЛО), часть 3 – Лечение ГГ у юношей 14-17 лет.

В часть 1 исследования включали подростков с синдромом задержки пубертата мужского пола в возрасте 13,5–17 лет. Критериями исключения были несогласие на обследование пациента и/или его законного представителя, неконтролируемые нарушения функции щитовидной железы, надпочечников,

гипофиза и/или нестабильная заместительная терапия (дозы препаратов не были постоянными в течение, по крайней мере, 6 месяцев), гипергонадотропный гипогонадизм, наследственные синдромы с множественными врожденными пороками развития или хромосомные аномалии. Пациентов 1 части исследования наблюдали амбулаторно в течение 6–24 месяцев, обследовали повторно/неоднократно при необходимости, части пациентов проводили пробную терапию препаратами смеси эфиров Т в дозе 50-100 мг 1 раз в 28 дней внутримышечно в течение 3 месяцев. Спонтанное или индуцированное пробной терапией прогрессирование пубертата расценивали как КЗПР. Катамнез пациентов 1 части исследования оценивали, в том числе, при участии эндокринологов районных лечебно-профилактических учреждений.

В часть 2 исследования включили юношей 14–17 лет с установленным диагнозом ГГ. Проводили молекулярно-генетическое исследование (МГИ) 7 пациентам с ГГ в структуре МНГА без признаков поражения гипоталамо-гипофизарной области при МРТ и 11 пациентам с изолированным ГГ.

В часть 3 исследования включали пациентов мужского пола с установленным диагнозом ГГ в возрасте 14–17 лет. Критериями исключения были несогласие на лечение пациента и/или его законного представителя; опухоль хиазмально-селлярной области (ХСО), лечение которой не проводилось или проводилось хирургическая/лучевая терапия в течение 12 месяцев до начала исследования; неконтролируемые нарушения со стороны щитовидной железы, надпочечников, гипофиза и/или нестабильная заместительная терапия (дозы препаратов не были постоянными в течение, по крайней мере, 3 месяцев); наличие в анамнезе химиотерапии по поводу онкологического заболевания; клинически значимое заболевание печени, включая активный вирусный гепатит или цирроз; аллергия/гиперчувствительность к гонадотропинам или их вспомогательным компонентам.

2.2.2. Клинические методы

Собирали анамнез жизни, анамнез заболевания, семейный анамнез, проводили тщательный анализ сопутствующих состояний, перенесенных заболеваний, хирургических и иных вмешательств. Проводили объективное обследование - оценку антропометрических данных: роста и индекса массы тела (ИМТ) при помощи вычисления коэффициента стандартного отклонения показателя (SDS – standard deviation score). SDS оценивали по нормативам Всемирной Организации Здравоохранения. В 3 части исследования дополнительно оценивали скорость роста. Стадию полового созревания в 1 части исследования оценивали по шкале Tanner, объем тестикул - с помощью орхидометра Prader (использовали суммарный объем).

2.2.3 Лабораторно-инструментальное обследование

Пациентам 1 части исследования определяли гормоны в сыворотке крови: ЛГ, ФСГ, Т, ингибин В, АМГ, в том числе стимулированные трипторелином (ЛГ, ФСГ), ХГ (Т), пациентам 3 части – дополнительно эстрадиол, ГСПГ. Уровни ЛГ, ФСГ, Т, эстрадиола определяли с использованием иммунохемилюминисцентного метода (Cobas, Roche Diagnostics), ингибина В - методом иммуноферментного анализа (DSL), АМГ – хемилюминисцентного анализа на парамагнитных частицах, ГСПГ – электрохемилюминисцентного иммуноанализа. Дополнительно рассчитывали отношения ингибин В/АМГ (части 1,3), АМГ/Т (часть 3).

Техника проведения стимуляционного теста с трипторелином: определяли уровни ЛГ и ФСГ до и через 60, 240 минут после подкожного введения 0,1 мг

трипторелина. Пик секреции ЛГ >10 МЕ/л расценивали как положительный тест, ≤ 10 МЕ/л – отрицательный [18, 30].

Техника проведения стимуляционного теста с ХГ: определяли уровень Т до и через 24 часа после однократного внутримышечного введения ХГ в дозе 2000 МЕ/м² (функциональная проба тестикул, ФПТ1), до и через 24 часа после трехкратного ежедневного внутримышечного введения ХГ в дозе 1500 МЕ/м² или продолженного после ФПТ1 двукратного введения ХГ в дозе 1500 МЕ/м² (ФПТ3). Положительным результатом ФПТ1 и ФПТ3 считали повышение уровня Т $>3,5$ нмоль/л, отрицательным – $\leq 3,5$ нмоль/л [10, 14, 30]. Дополнительно оценивали прирост уровня Т (ΔT) в ходе ФПТ1 и ФПТ3.

Проводили рентгенографическое исследование костей лучезапястных суставов и кисти (рентгенодиагностическая система DIRA RG/D; 0,4 мЗв) у пациентов части 1 исследования. Костный возраст оценивали с помощью атласа Greulich [85], рассчитывали отношение костного возраста к паспортному. МРТ головного мозга и ХСО проводили пациентам с органическим поражением гипоталамо-гипофизарной области (томограф магнитно-резонансный Ingenia, Philips Medical Systems Nederland B.V.). УЗИ тестикул с оценкой их объема (УС-объем) делали пациентам части 3 исследования (Mindray DC-70, линейный датчик 3–12 МГц).

Взятие венозной крови с целью проведения МГИ осуществляли в пробирки с ЭДТА. Образцы отправляли в медико-генетическую лабораторию ФГБУ ЭНЦ. МГИ проводилось методом параллельного секвенирования с использованием панелей генов Ampliseq_HP («гипопитуитаризм») и Ampliseq_HH («гипогонадизм»). Перечень генов, включенных в панели исследования, представлен в таблице 2.

Таблица 2 – Перечень генов, включенных в панели Ampliseq_HP и Ampliseq_HH

Ampliseq_HP	<i>ACAN, ARNT2, GH1, GHRH, GHRHR, GHSR, GLI2, HESX1, IGSF1, LHX3, LHX4, OTX2, PAX6, POU1F1, PROP1, SHH, SOX2, SOX3</i>
Ampliseq_HH	<i>FGF8, NELF, SEMA3A, KISS1, KAL2, KAL1, TACR3, WDR11, GREAT, GNRH1, TAC3, KAL4, NR0B1, LHB, PROKR2, GNRHR, KISS1R, CHD7, HS6ST1, INSL3, IL17RD, SPRY4, FGF17, DUSP6, FLRT3, DNMT3L, POLR3A, POLR3B, RBM28, MKRN3</i>

2.2.4. Протокол лечения

Лечение начинали с введения препаратов рФСГ в дозе 75 МЕ при массе тела <60 кг или 150 МЕ при массе тела ≥60 кг подкожно 3 раза в неделю. На комбинированную терапию переходили через 3 месяца от начала введения препаратов рФСГ: дополнительно назначали ХГ в дозе 1000 МЕ внутримышечно (подкожно) 2 раза в неделю с последующей титрацией дозы по уровню сывороточного Т с целью поддержания его в пределах нормальных значений для стадии пубертата. При появлении клинически значимых нежелательных явлений (гинекомастия) дозу ХГ снижали. Этап комбинированной терапии продолжался 9 месяцев. Таким образом, общая длительность лечения составила 12 месяцев. Пациентов обследовали 4-кратно на фоне лечения. Протокол лечения представлен в таблице 3.

Таблица 3 – Протокол лечения

Точки контроля Процедуры	Старт протокола (точка 0)	3 месяца от начала терапии (точка 3)	6 месяцев от начала терапии (точка 6)	9 месяцев от начала терапии (точка 9)	12 месяцев от начала терапии (точка 12)
Подписание информированного согласия	X				
Терапия рФСГ 75/150 МЕ 3 раза в неделю подкожно	X	X	X	X	
Терапия ХГ 1000 МЕ 2 раза в неделю внутримышечно (подкожно)		X	X	X	
Коррекция дозы ХГ при необходимости			X	X	
Измерение роста	X	X		X	
Измерение массы тела	X	X		X	
УЗИ семенников с оценкой объема	X	X		X	X
ЛГ, ФСГ	X	X		X	X
Т, Эстрадиол	X	X	X	X	X

Продолжение таблицы 3

Ингибин В	X	X		X	X
АМГ	X	X		X	X
ГСПГ	X	X		X	X
МРТ головного мозга и ХСО (по показаниям)	X				X

2.3. Методы статистического анализа

По данным Росстата, в СПб и ЛО на 01.01.2020 года проживает 174032 юноши в возрасте 14–17 лет [31]. Согласно литературным данным, популяционная частота ГГ составляет примерно 1:8000 [10, 30]. 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.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета Microsoft Office Excel, MedCalc Software Ltd, IBM SPSS Statistics 23 и StatTech v. 2.8.8 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае

отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q_1 - Q_3$). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводили с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия χ -квадрат Пирсона, при значениях ожидаемого явления менее 10 - с помощью точного критерия Фишера. Апостериорные сравнения выполняли с помощью критерия χ -квадрат Пирсона с поправкой Холма.

Сравнение групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполняли с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях – с помощью t-критерия Уэлча. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

Для сравнения трех и более связанных групп по нормально распределенному количественному признаку применяли однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями. Статистическую значимость изменений показателя в динамике оценивали с помощью следа Пиллая (Pillai's Trace). Апостериорный анализ проводили с помощью парного t-критерия Стьюдента с поправкой Холма. При сравнении трех и более зависимых

совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовали непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма.

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона при нормальном распределении сопоставляемых показателей, с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена – при распределении показателей, отличном от нормального.

Прогностическую модель, характеризующую зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывали с помощью метода линейной регрессии. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применяли метод анализа ROC-кривых. Разделяющую величину количественного признака в точке cut-off определяли по наивысшему значению индекса Юдена.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Дифференциальная диагностика гипогонадотропного гипогонадизма и конституциональной задержки полового развития

3.1.1 Характеристика обследованных пациентов

Обследовали 56 юношей в возрасте от 13,5 до 17 лет ($14,50 \pm 1,14$ года; ДИ 95% 14,17–14,85), обратившихся с жалобами на отсутствие или позднее появление вторичных половых признаков. У 13 пациентов (23,2%) в анамнезе диагностировали МНГА. 43 пациента (76,8%) не имели истории другой эндокринной или соматической патологии (изолированная задержка полового развития (ЗПР)).

3.1.2. Характеристика пациентов с множественной недостаточностью гормонов аденогипофиза

У всех 13 пациентов диагностирован дефицит гормона роста (ГР) и тиреотропного гормона (ТТГ); у 7 отмечалась также недостаточность адренокортикотропного гормона (АКТГ), у 6 из которых, кроме того, наблюдался несахарный диабет. У 6 пациентов МНГА имел органическое происхождение: краниофарингеома и/или ее хирургическое/лучевое лечение (5 случаев), арахноидит хиазмальной цистерны (1 случай). Из 7 пациентов без признаков органического поражения головного мозга в 6 случаях был выявлен вариант

нуклеотидной последовательности в гене PROP1, расцененный как вероятно патогенный, в гомозиготном или компаунд гетерозиготном состоянии.

В данных перинатального и раннего анамнеза пациентов с МНГА, согласно доступной медицинской документации, не было указаний на генитальные признаки гипогонадизма.

К моменту включения в настоящее исследование возраст пациентов составил $14,6 \pm 0,8$ года (ДИ95% 14,11–15,19). Недостаточность гормонов аденогипофиза была компенсирована на фоне соответствующей заместительной терапии в течение 6 и более месяцев, что подтверждали данные лабораторного обследования (нормальные уровни свободного T_4 , кортизола и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1))

У 7 пациентов (53,8%) с МНГА отмечалась низкорослость легкой или умеренной степени (2 и 5 пациентов соответственно), у 5 (38,5%) рост был средний; конституциональная высокорослость умеренной степени наблюдалась у 1 подростка (7,7%). У 8 пациентов (61,5%) ИМТ был средним, у 4 (30,8%) наблюдались избыточная масса тела или ожирение, у 1 юноши (7,7%) отмечалась недостаточная масса тела. Костный возраст составил $12,0 \pm 1,9$ года и отставал от паспортного (отношение костного возраста к паспортному $0,82 \pm 0,13$). Суммарный объем тестикул, оцененный с помощью орхидометра Prader, составил 3,5 [2,75–4,0] мл и соответствовал нормальным размерам гонад у мальчиков допубертатного возраста. У большинства пациентов (12; 93,3%) лобковое оволосение отсутствовало, у 1 (6,7%) соответствовало II стадии по Tanner.

Базальные и стимулированные уровни гонадотропных гормонов и T , а также концентрации АМГ и ингибина В у пациентов с МНГА приведены в таблице 4.

Таблица 4 – Базальные и стимулированные уровни гонадотропных гормонов и тестостерона, а также концентрации АМГ и ингибина В у пациентов с множественной недостаточностью гормонов аденогипофиза

Показатель	n	Me[Q ₁ –Q ₃] / M ± SD (95% ДИ)	Норма для II–IV стадии пубертата по Tanner/ Положительный результат пробы [4, 14, 41, 86]
ЛГ, МЕ/л	13	0,1[0,07-0,2]	0,2-7,0
Стимулированный ЛГ, МЕ/л	10	0,24 [0,09-0,32]	>10
ФСГ, МЕ/л	13	0,42±0,31 (0,22–0,62)	1,8–9,2
Стимулированный ФСГ, МЕ/л	6	0,3 [0,3-0,6]	4,6±0,3
Т, нмоль/л	13	0,04 [0-0,21]	0,62–21,5
Т (ФПТ1), нмоль/л	5	0,71 [0,62-1,06]	> 3,5
Т (ФПТ3), нмоль/л	4	1,56 [0,95-2,64]	> 3,5

Продолжение таблицы 4

АМГ, нг/мл	7	25,94 [22,27-35,26]	4,6–22,8 (-1 SD ÷ +1SD)
Ингибин В, пг/мл	8	29,05 [16,5-47,5]	62-338

Как видно из таблицы 4, базальные и стимулированные уровни ЛГ, ФСГ, Т были ниже референтного интервала по возрасту и соответствовали допубертатным значениям. Средние уровни АМГ были выше, а медианные значения ингибина В – ниже средневозрастных показателей.

Таким образом, у пациентов пубертатного возраста с МНГА в условиях компенсированного дефицита гормонов гипофиза такие клинические признаки, как допубертатные размеры семенников и отсутствие или недостаточное развитие лобкового оволосения, а также лабораторные данные (не соответствующие возрасту уровни гонадотропных гормонов, Т, ингибина В, АМГ, а также отрицательные результаты тестов с трипторелином и/или ХГ) позволили расценить вероятность ГГ как высокую.

3.1.3 Характеристика пациентов с изолированной задержкой полового развития

Из 43 пациентов с изолированной ЗПР 6 (14,0%) имели в анамнезе двусторонний крипторхизм или микрогениализм (2 и 4 пациента соответственно). По данным опроса, у 3 (7,0%) отмечалась гипо- или аносемия.

У 34 пациентов (79,1%) рост был средний, у 9 (20,9%) отмечалась низкорослость легкой или умеренной степени (7 и 2 пациентов соответственно).

Низкорослость в этой группе диагностировали реже, чем у пациентов с МНГА ($p=0,003$). У 21 пациента (48,8%) ИМТ был средним, у 13 (30,2%) наблюдались избыточная масса тела или ожирение, у 9 юношей (20,9%) - недостаточная масса тела. ИМТ достоверно не различался в группах изолированной ЗПР и МНГА ($p=0,591$). Костный возраст был $12,7 \pm 1,5$ лет и умеренно отставал от паспортного (отношение костного возраста к паспортному $0,88 \pm 0,1$). Как костный возраст, так и степень его отставания не отличались от таковых в группе пациентов с МНГА ($p=0,275$, $0,12$ соответственно). Суммарный объем яичек составил $6,0 [3,5-7,0]$ мл, соответствовал допубертатному возрасту и был достоверно выше, чем у пациентов МНГА ($p=0,035$). Более, чем у половины пациентов лобковое оволосение отсутствовало (28; 65,1%), у остальных соответствовало II (14; 32,6%) или III (1; 2,3%) стадии по Tanner, что достоверно не отличалось по сравнению с группой МНГА ($p=0,158$).

При анализе лабораторных данных были выделены 5 (11,6%) пациентов (№№17, 18, 19, 21, 26) в возрасте от 15 лет 3 мес до 17 лет 6 мес с крайне низкими уровнями ЛГ, ФСГ, Т и ингибина В (таблица 5).

Таблица 5 – Уровни гонадотропных гормонов, тестостерона, ингибина В у пациентов с изолированной задержкой полового развития, №№17, 18, 19, 21, 26.

	ЛГ, МЕ/л	ФСГ, МЕ/л	Т, нмоль/л	Ингибин В, пг/мл
Нормальные значения для II–IV стадии пубертата по Tanner [4, 41]	0,2-7,0	1,8–9,2	0,62–21,5	62–338
Пациент 17	0,3	0,78	0,4	16
Пациент 18	0	0,99	0,2	17
Пациент 19	0,2	0	0,4	23

Продолжение таблицы 5

Пациент 21	0	0,94	0,2	19
Пациент 26	0	0	0,14	-

Как видно из таблицы 5, у 4 пациентов (№ 18, 19, 21, 26) уровни ЛГ и/или ФСГ были неопределяемыми, а у одного (№17) - допубертатными. Уровни Т и ингибина В у всех были ниже нормальных пубертатных значений. Клинически у этих пациентов не было признаков полового созревания (суммарный объем тестикул ≤ 2 мл, отсутствие лобкового оволосения), что наряду с лабораторными данными делало высоко вероятным диагноз ГГ у этих юношей старше 15 лет.

Из оставшихся 38 пациентов мы выделили 10 (23,3%) (№№№№37, 43, 45, 49–56), имевших не менее двух лабораторных признаков начала пубертата: пубертатные уровни ЛГ в сочетании с ФСГ и/или Т.

Уровни гонадотропных гормонов и Т у 10 пациентов с изолированной ЗПР приведены в таблице 6.

Таблица 6 – Уровни гонадотропных гормонов и тестостерона у пациентов с изолированной задержкой полового развития, №№37, 43, 45, 49–56

№ пациента	ЛГ, МЕ/л	ФСГ, МЕ/л	Т, нмоль/л
Норма для II–IV стадии пубертата по Tanner [4]	0,2-7,0	1,8-9,2	0,62-21,5
Пациент 37	2,02	3,6	2,32
Пациент 43	4,5	3,1	2
Пациент 45	1,27	1,27	0,92
Пациент 49	2,89	3,7	1,6
Пациент 50	3,3	5,3	0,18
Пациент 51	2,06	2,69	1,55

Продолжение таблицы 6

Пациент 52	1,01	3,31	-
Пациент 53	3,51	4,5	5,5
Пациент 54	2,05	1,6	6,12
Пациент 56	1,25	1,58	0,8

Как видно из таблицы 6, уровень ЛГ соответствовал пубертатным значениям у всех 10 юношей, ФСГ - у пациентов №№37,43,49-53, Т – у №№37,43,45,49,51,53,54,56.

Из указанных 10 пациентов у 6 суммарный объем тестикул был допубертатным (4–7 мл), у остальных соответствовал II стадии по Tanner (9–11 мл). 5 пациентов имели II стадию оволосения по Tanner, у 5 половое оволосение отсутствовало.

Таким образом, признаки полового созревания клинически отмечались у половины подростков, лабораторно – у всех, что делало высоко вероятным диагноз КЗПР у данных пациентов.

Оставшихся 28 пациентов из группы изолированной ЗПР мы отнесли к так называемой «серой зоне», когда ГГ не был исключен, и сохранялась вероятность КЗПР.

Базальные уровни гонадотропных гормонов, Т, АМГ, ингибина В у пациентов «серой зоны» изолированной ЗПР приведены в таблице 7.

Таблица 7 – Базальные уровни гонадотропных гормонов, тестостерона, АМГ и ингибина В у пациентов «серой зоны» изолированной задержки полового развития

Показатель	n	Me[Q ₁ –Q ₃] / M ± SD (95% ДИ)	Норма для II–IV стадии пубертата по Tanner [4, 41, 86]	p (по сравнению с группой МНГА)
ЛГ, МЕ/л	28	0,38 [0,11-1,79]	0,2-7,0	0,027*
ФСГ, МЕ/л	28	1,75±1,23 (1,26- 2,24)	1,8-9,2	< 0,001*
Т, нмоль/л	28	0,545 [0,15- 1,04]	0,62-21,5	0,006*
АМГ, нг/мл	10	31,56±21,98 (15,84-47,28)	4,6-22,8 (-1SD ÷ +1SD)	0,067
Ингибин В, пг/мл	13	35,00 [19,0- 112,10]	62-338	0,332

* - различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Как видно из таблицы 7, медианный уровень ЛГ соответствовал нижнему квартилю нормального пубертатного интервала, тогда как среднее содержание ФСГ, а также медианные концентрации Т и ингибина В были ниже, а средний уровень АМГ – выше пубертатных значений. При этом значения ЛГ, ФСГ и Т были статистически значимо выше, чем у пациентов группы МНГА.

Результаты ROC-анализа различающихся показателей у пациентов с МНГА и изолированной ЗПР из «серой зоны» представлены на рисунках 4–7).

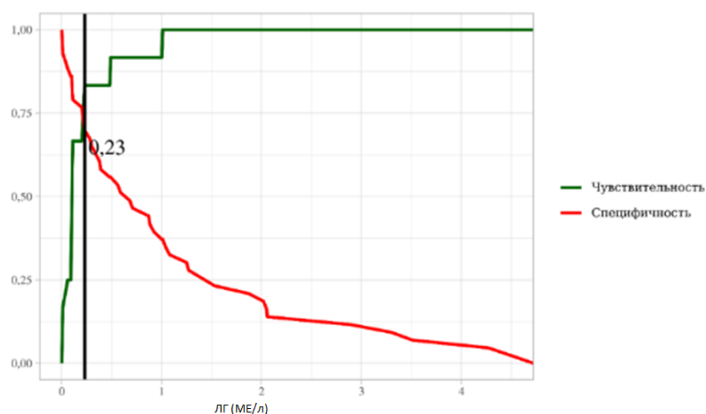


Рисунок 4 – Чувствительность и специфичность пороговых значений базального уровня ЛГ в отношении гипогонадотропного гипогонадизма в структуре множественной недостаточности гормонов аденогипофиза

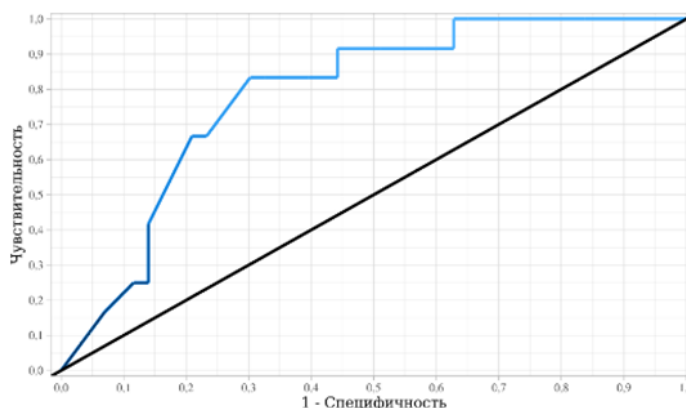


Рисунок 5 – ROC-кривая, характеризующая достоверность диагностики гипогонадотропного гипогонадизма в структуре множественной недостаточности гормонов аденогипофиза на основании базального ЛГ

Как видно из рисунков 4–5, пороговый уровень ЛГ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составил 0,23 МЕ/л. ГГ (в структуре МНГА) прогнозировался при значениях ниже данной величины или равном ей (чувствительность 83,3% и специфичность 69,8%). Площадь под ROC-кривой составила $0,731 \pm 0,084$; 95% ДИ: 0,565–0,896. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,027$).

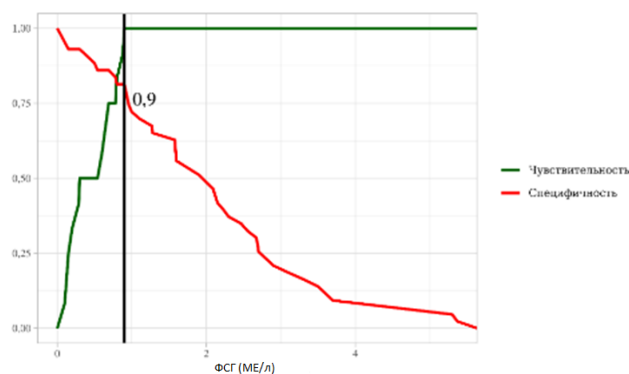


Рисунок 6 – Чувствительность и специфичность пороговых значений базального уровня ФСГ в отношении гипогонадотропного гипогонадизма в структуре множественной недостаточности гормонов аденогипофиза

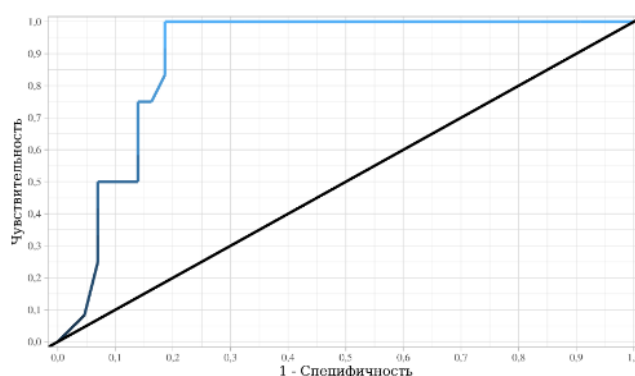


Рисунок 7 – ROC-кривая, характеризующая достоверность диагностики гипогонадотропного гипогонадизма в структуре множественной недостаточности гормонов аденогипофиза на основании базального ФСГ

Как видно из рисунков 6–7, пороговый уровень ФСГ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составил 0,9 МЕ/л. ГГ (в структуре МНГА) прогнозировался при значениях ниже данной величины или равном ей (чувствительность 100% и специфичность и 81,4%). Площадь под ROC-кривой составила $0,837 \pm 0,065$ с 95% ДИ: 0,709–0,964. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,001$).

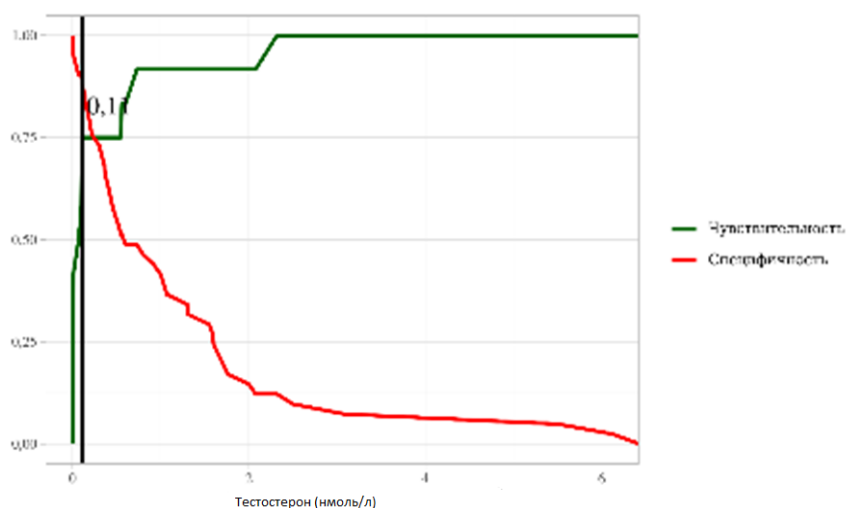


Рисунок 8 – Чувствительность и специфичность пороговых значений базального уровня тестостерона в отношении гипогонадотропного гипогонадизма в структуре множественной недостаточности гормонов аденогипофиза

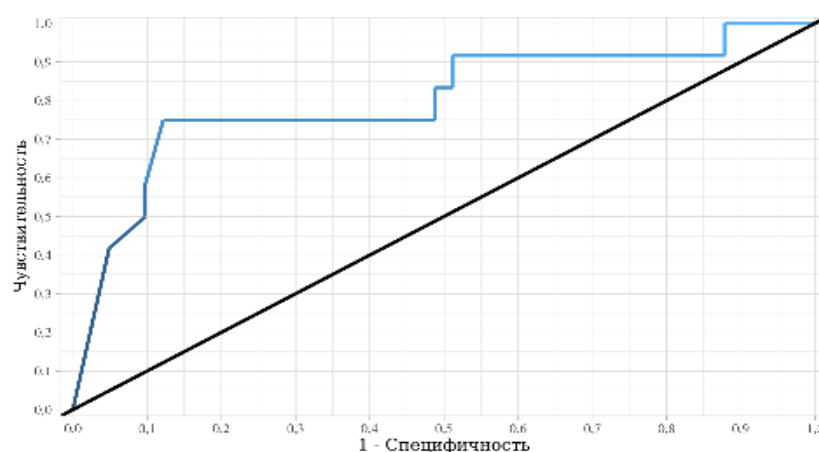


Рисунок 9 – ROC-кривая, характеризующая достоверность диагностики гипогонадотропного гипогонадизма в структуре множественной недостаточности гормонов аденогипофиза на основании базального тестостерона

Как видно из рисунков 8–9, пороговый уровень Т в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,11 нмоль/л. ГГ (в структуре МНГА) прогнозировался при значениях ниже данной величины или равном ей (чувствительность 75% и специфичность и 87,8%). Площадь под ROC-кривой составила $0,788 \pm 0,075$ с 95% ДИ: 0,641–0,935. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,006$).

По результатам теста с трипторелином пациентов из «серой зоны» изолированной ЗПР разделили на 2 группы: группа предполагаемого ГГ с максимальным стимулированным уровнем ЛГ <10 МЕ/л (18 юношей) и КЗПР с пиком секреции ЛГ ≥10 МЕ/л (10 подростков).

Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту ($p=0,928$), росту ($p=0,237$), ИМТ ($p=0,099$), стадии лобкового оволосения ($p=0,369$), объему яичек по Prader ($p=0,066$), костному возрасту ($p=0,089$). Была выявлена статистически значимая разница между отношением костного возраста к паспортному у пациентов групп предполагаемого ГГ и КЗПР: 0,96 [0,88-1,0] и 0,82 [0,8-0,83] соответственно ($p=0,003$). Положительный тест с трипторелином прогнозировался при значении $\text{костный возраст} / \text{паспортный возраст} \leq 0,860$ (чувствительность 100,0%, специфичность 92,3%).

Аносмия, а также двусторонний крипторхизм и микрогенитализм наблюдались только у пациентов группы предполагаемого ГГ.

Базальные уровни ЛГ, ФСГ, базальные и стимулированные уровни Т, прирост стимулированных ХГ концентраций Т (ΔT) у пациентов с предполагаемыми ГГ и КЗПР приведены в таблице 8.

Таблица 8 – Базальные уровни ЛГ, ФСГ, базальные и стимулированные уровни тестостерона, прирост стимулированных хорионическим гонадотропином концентраций тестостерона у пациентов с предполагаемыми гипогонадотропным гипогонадизмом и конституциональной задержкой полового развития

Показатель	Группа предполагаемого ГГ, Ме [Q ₁ -Q ₃]/М (95%ДИ) n=18	Группа КЗПР, Ме [Q ₁ -Q ₃] n=10	p	Норма для II–IV стадии пубертата по Tanner [4, 10, 14]
ЛГ, МЕ/л	0,2 [0,1-0,57]	0,68 [0,39-1,53]	0,023*	0,2-7,0
ФСГ, МЕ/л	1,29 [0,45-2,2]	2,23 [2,09-2,7]	0,033*	1,8-9,2

Продолжение таблицы 8

Т, нмоль/л	0,28 [0,1-0,54]	1,0 [0,52-1,59]	0,015*	0,62-21,5
Т (ФПТ1), нмоль/л	1,98 [1,04-3,14]	8,6 [5,55-8,96]	0,026*	>3,5
ΔТ (ФПТ1), нмоль/л	1,79 [0,9-2,75]	6,46 [4,82-7,01]	0,042*	отсутствуют
Т (ФПТ3), нмоль/л	3,8 [2,17-6,26]	12,5 [10,56-20,4]	0,002*	>3.5
ΔТ (ФПТ3), нмоль/л	3,06 [2,0-6,26]	12,2 [8,66-19,02]	0,002*	отсутствуют

* - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Как видно из таблицы 8, у пациентов с предполагаемыми ГГ и КЗПР отмечались статистически значимые различия между базальными уровнями ЛГ, ФСГ, базальными и стимулированными уровнями Т, а также ΔТ.

Отметим, что у всех пациентов с положительной ФПТ1 ($n=7$) тест с трипторелином был также положительным. Была установлена прямая заметная связь между базальной и стимулированной концентрацией ЛГ ($p=0,604$), прямая высокая - между базальным и стимулированным уровнем ФСГ ($p=0,785$).

Кроме того, концентрацию ингибина В определили у 12 пациентов с предполагаемым ГГ, у 11 из них она была ниже возрастной нормы, у 1 – соответствовала нормальному пубертатному интервалу. У всех пациентов с предполагаемой КЗПР уровень ингибина В ($n=6$) находился в пределах пубертатных значений.

По результатам катамнеза 6 пациентов из группы предполагаемого ГГ демонстрировали прогрессирование самостоятельного или индуцированного препаратами тестостерона пубертата, что позволило перевести их в группу КЗПР.

3.1.4 Сравнительная характеристика пациентов с диагностированным гипогонадотропным гипогонадизмом и пациентов с конституциональной задержкой полового развития, имевших отрицательный результат теста с трипторелином

13 пациентов с МНГА, 5 с крайне низкими базальными уровнями ЛГ, ФСГ, Т, ингибина В, а также 12 (из 18 с предполагаемым ГГ) без признаков прогрессирования полового развития по данным катамнеза составили подгруппу пациентов с диагностированным ГГ (подгруппа 1; 30 юношей). Остальные 6 (из 18 с предполагаемым ГГ), у которых за время наблюдения в течение года прогрессировал самостоятельный или индуцированный препаратами Т пубертат, вошли в подгруппу пациентов с КЗПР, имевших отрицательный результат теста с трипторелином (подгруппа 2).

Пациенты подгрупп 1 и 2 были сопоставимы по возрасту ($p=0,613$), росту ($p=0,209$), массе тела ($p=0,812$), стадии лобкового оволосения ($p=0,612$), объему тестикул по Prader ($p=0,461$), костному возрасту ($p=0,922$), отношению костного возраста к паспортному ($p=0,782$). Между тем, крипторхизм, микрогенитализм и аносмия встречались лишь у пациентов подгруппы 1.

Сравнительная характеристика лабораторных показателей у пациентов обеих подгрупп представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Уровни базальных и стимулированных ЛГ, ФСГ, тестостерона, а также ингибина В у пациентов подгрупп 1 и 2

Показатель Me [Q ₁ -Q ₃]/M ± SD (95% ДИ)	Подгруппа		p
	1 (n=30)	2 (n=6)	
ЛГ, МЕ/л	0,1 [0,05-0,29]	0,48 [0,18-0,68]	p=0,107
ФСГ, МЕ/л	0,64 [0,19-0,94]	2,51 [2,04-2,74]	p<0.001*
Т, нмоль/л	0,17 [0,01-0,48]	0,22 [0,11-0,48]	p=0,86
стимулированный ФСГ, МЕ/л	4,48±3,64 [3,07-5,89]	13,49±7,36 [5,03-21,96]	p=0,05
стимулированный ЛГ, МЕ/л	1,09 [0,3-4,04]	8,76 [6,65-9,47]	p=0,002*
Т (ФПТ1), нмоль/л	1,01 [0,74-1,95]	1,71 [0,88-2,61]	p=0,721
Т (ФПТ3), нмоль/л	2,14 [1,61-4,22]	4,52 [2,79-7,12]	p=0,248
ингибин В, пг/мл	21 [15,25-42,12]	35 [34,5-73,55]	p=0,115

* - различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Как видно из таблицы 9, базальная концентрация ФСГ и пик ЛГ были достоверно выше у пациентов подгруппы 2. В то же время, различий между базальными уровнями ЛГ, Т, ингибина В, а также стимулированными Т и ФСГ у пациентов подгрупп 1 и 2 выявлено не было.

Результаты ROC-анализа различающихся показателей у пациентов подгрупп 1 и 2 представлены на рисунках 10–13.

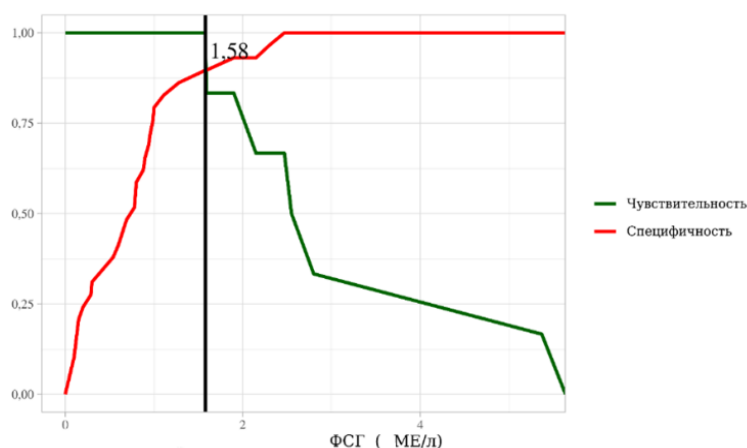


Рисунок 10 — Чувствительность и специфичность пороговых значений базального уровня ФСГ в отношении гипогонадотропного гипогонадизма

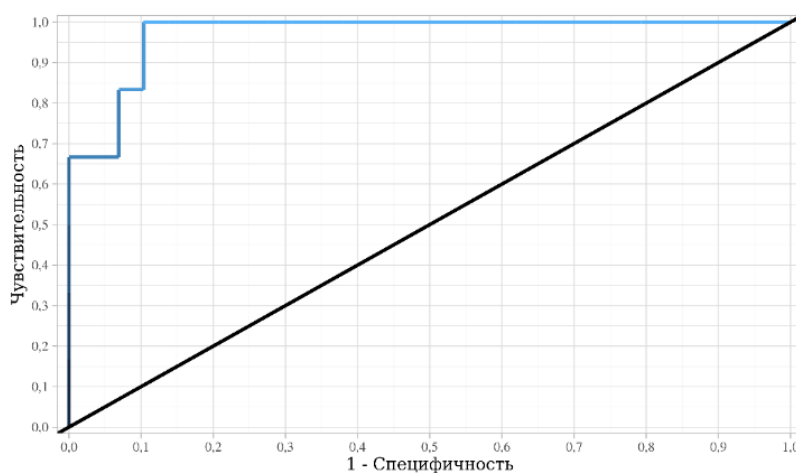


Рисунок 11 — ROC-кривая, характеризующая достоверность диагностики гипогонадотропного гипогонадизма на основании базального ФСГ

Как видно из рисунков 10–11, пороговый уровень ФСГ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составил 1,58 МЕ/л. ГГ прогнозировался при значениях ниже данной величины или равном ей (чувствительность 100% и специфичность 89,7%). Площадь под ROC-кривой

составила $0,976 \pm 0,045$ с 95% ДИ: 0,888–1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

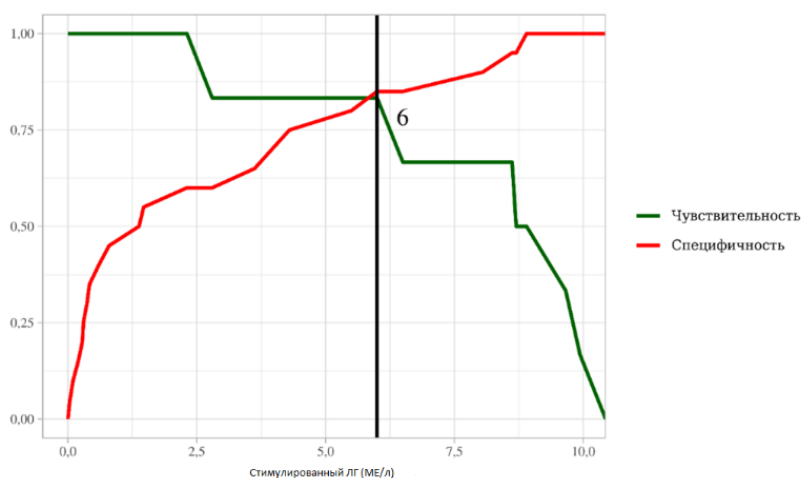


Рисунок 12 — Чувствительность и специфичность пороговых значений стимулированного уровня ФСГ в отношении ГГ

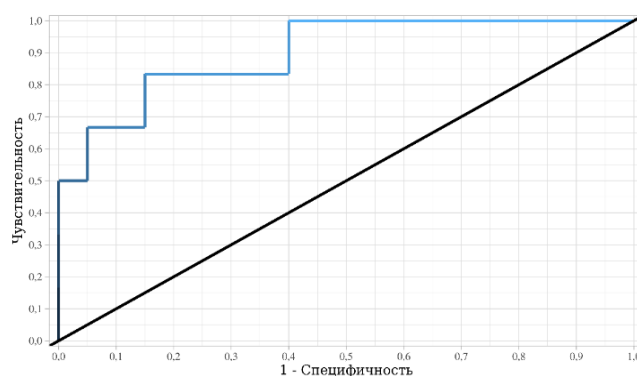


Рисунок 13 — ROC-кривая, характеризующая достоверность диагностики гипогонадотропного гипогонадизма на основании стимулированного ЛГ

Как видно из рисунков 12–13, пороговый стимулированный уровень ЛГ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составил 6 МЕ/л. ГГ прогнозировался при значениях ниже данной величины или равном ей (чувствительность и специфичность 83,3% и 85% соответственно). Площадь под ROC-кривой составила $0,892 \pm 0,092$; 95% ДИ: 0,711–1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,005$).

3.1.5 Сравнительная характеристика пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом и конституциональной задержкой полового развития

С целью совершенствования дифференциальной диагностики провели сравнение групп пациентов с диагностированным ГГ (30 пациентов) и КЗПР (26 пациентов). Группу КЗПР составили 10 пациентов с клиническими и/или лабораторными признаками начала пубертата, 10 пациентов с положительным результатом теста с трипторелином и 6 пациентов с отрицательным результатом теста с трипторелином, но прогрессирующим в динамике пубертатом.

Пациенты групп ГГ и КЗПР были сопоставимы по возрасту ($p=0,089$), ИМТ ($p=0,564$), стадии лобкового оволосения ($p=0,145$), костному возрасту ($p=0,295$) и отношению костного возраста к паспортному ($p=0,92$).

Категории роста у пациентов с ГГ и КЗПР представлены на рисунке 14.

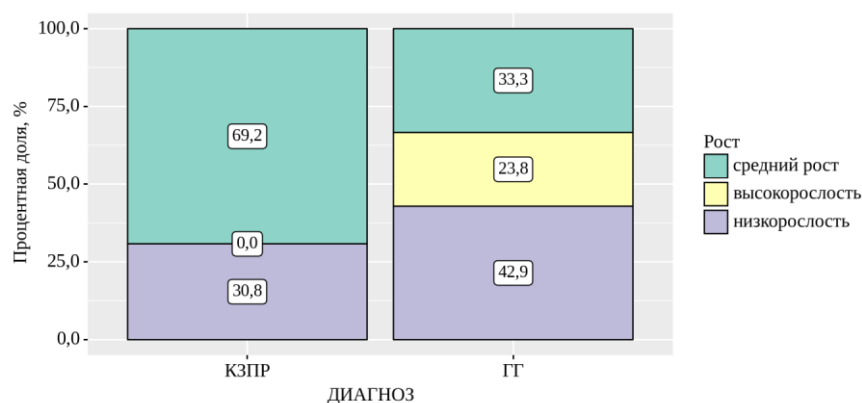


Рисунок 14 – Рост (категория) у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом и конституциональной задержкой полового развития

Как видно из рисунка 14, 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 пациентов с низкорослостью (30,8 и 42,9% соответственно).

Пациентов с высокорослостью в группе КЗПР не было, в группе ГГ ее частота составила 23,8%. Различия по категориям роста между группами достоверны ($p=0,009$).

Наличие и частота генитальных признаков гипогонадизма у пациентов групп ГГ и КЗПР представлены на рисунке 15.

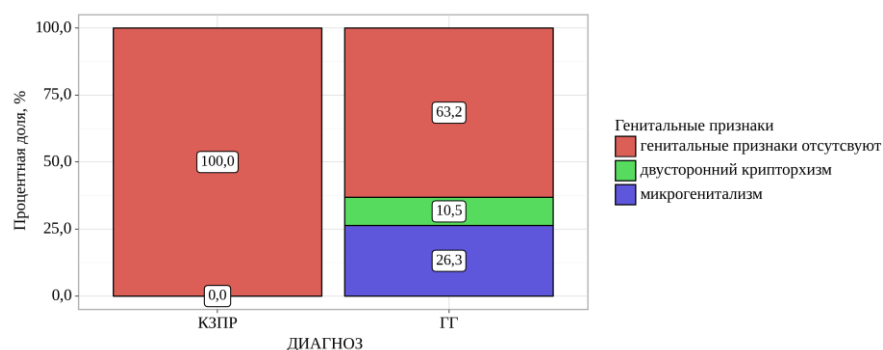


Рисунок 15 – Наличие и частота генитальных признаков гипогонадизма у пациентов групп гипогонадотропного гипогонадизма и конституциональной задержки полового развития

Как видно из рисунка 15, при КЗПР генитальные признаки гипогонадизма отсутствовали, в то время как при ГГ более, чем у трети пациентов имелись двусторонний крипторхизм или микрогениализм. Различия статистически значимы ($p=0,003$). Аносмия наблюдалась у 3 пациентов и только при ГГ.

Суммарный объем тестикул у пациентов с ГГ был статистически значимо меньше, чем при КЗПР: $3,94 \pm 2,51$ (2,49–5,39) и $6,2 \pm 3,08$ (4,98–7,42) мл соответственно ($p=0,023$).

Базальные уровни ЛГ, ФСГ, базальные и стимулированные уровни Т, ΔТ, а также содержание ингибина В, АМГ и их соотношение у пациентов с КЗПР и ГГ представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Базальные уровни ЛГ, ФСГ, базальные и стимулированные уровни тестостерона, прирост стимулированных хорионическим гонадотропином концентраций тестостерона, а также содержание ингибина В, АМГ и их соотношение у пациентов с конституциональной задержкой полового развития и гипогонадотропным гипогонадизмом

Показатель	Диагноз		p
	ГГ (n=30) Me [Q ₁ -Q ₃]. M ± SD (95% ДИ)	КЗПР (n=26) Me [Q ₁ -Q ₃]. M ± SD (95% ДИ)	
ЛГ, МЕ/л	0,1 [0,01 - 0,28]	1,04 [0,54 - 2,04]	<0,001*
ФСГ, МЕ/л	0,69 [0,2 - 0,96]	2,55 [1,75 - 3,2]	<0,001*
Т, нмоль/л	0,2 [0,01 - 0,45]	1,0 [0,48 - 1,6]	<0,001*
стимулированный ФСГ, МЕ/л	4,48 ± 3,64 (3,1–5,86)	12,01 ± 6,85 (9,25–14,77)	<0,001*
стимулированный ЛГ, МЕ/л	1,09 [0,3 - 4,04]	13,1 [9,66 - 20,24]	<0,001*
Т (ФПТ1), нмоль/л	1,01 [0,74 - 1,95] n=12	3,25 [2,11 - 8,6] n=9	0,046*

Продолжение таблицы 10

Т (ФПТЗ), нмоль/л	2,14 [1,61 - 4,22] N=12	10,1 [6,69 - 13,25] N=14	0,005*
ингибин В, пг/мл	23 [16,0-46,0]	112,1 [47,95-146,15]	0,013*
АМГ, нг/мл	26,06±11,81 (18,55– 33,56)	55,78 ±6,03 (46,19– 65,38)	<0,001*
ΔТ (ФПТ1), нмоль/л	0,62 [0,08-1,42]	3,25 [1,96-6,46]	0,030*
ΔТ (ФПТЗ), нмоль/л	2.19 [1,8-3,65]	8,5 [6.26-12.23]	0,005*
Отношение ингибин В/АМГ	0,97 [0,66-1,68]	2,60[2,32-2,84]	0,039*

* - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Как видно из таблицы 10, все исследованные показатели достоверно различались у пациентов групп КЗПР и ГГ.

Анализ результатов стимуляционных тестов с трипторелином и ХГ показал, что положительный результат теста с трипторелином наблюдался только у пациентов с КЗПР, тогда как отрицательный встречался в обеих группах. Так, у трети пациентов с отрицательным тестом пубертат прогрессировал, что исключало ГГ. ФПТ1 была положительной только у пациентов с КЗПР, в то время как отрицательной она могла быть у пациентов как с ГГ, так и с КЗПР. Следовательно, положительные результаты теста с трипторелином и ФПТ1 позволяли исключить ГГ. Вне зависимости от диагноза ФПТЗ у большинства была положительной (18 из 23), а отрицательный результат ФПТЗ наблюдался только у пациентов с ГГ. Кроме того, все 5 пациентов с отрицательной ФПТЗ имели пик секреции ЛГ в ходе теста с трипторелином < 1 МЕ/л (в среднем 0,4), а

также низкие базальные уровни ЛГ, ФСГ и Т. Таким образом, отрицательный результат ФПТЗ при низких уровнях ЛГ и ФСГ позволял диагностировать ГГ.

Выявлена прямая корреляция умеренной степени между уровнем ингибина В и максимальной стимулированной концентрацией ЛГ ($\rho=0,427$), прямая заметная между содержанием Т(ФПТЗ) и максимальным стимулированным уровнем ЛГ ($\rho=0,686$). Установлена прямая заметная связь между уровнем ингибина В и базальной концентрацией ЛГ ($\rho=0,543$), а также базальной концентрацией ЛГ и Т ($\rho=0,552$); наблюдалась прямая умеренная связь между уровнем ингибина В и базальной концентрацией ФСГ ($\rho=0,468$), базальным уровнем ЛГ и ΔT ($\rho=0,415$, $0,463$ для ФПТ1 и ФПТ3 соответственно).

Результаты ROC-анализа различающихся показателей у пациентов групп ГГ и КЗПР представлены на рисунках 16–39.

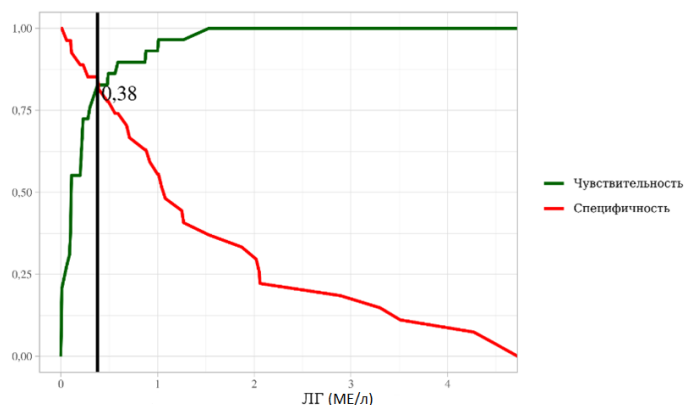


Рисунок 16 – Чувствительность и специфичность пороговых значений базального ЛГ в отношении ГГ

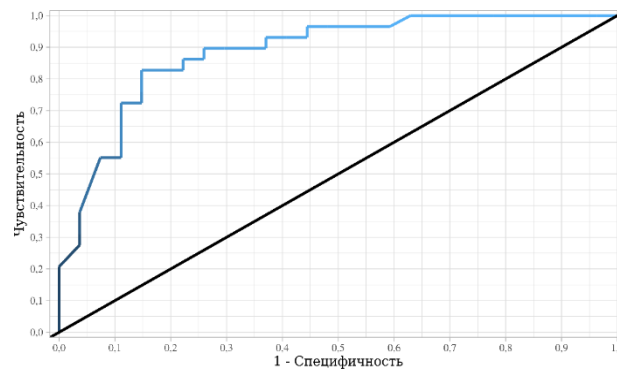


Рисунок 17 – ROC-кривая, характеризующая достоверность диагностики гипогонадотропного гипогонадизма на основании базального ЛГ

Как видно из рисунков 16–17, пороговый уровень ЛГ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составил 0,38 МЕ/л. ГГ прогнозировался при значениях ниже данной величины или равном ей (чувствительность 82,8% и специфичность 85,2%). Площадь под ROC-кривой составила $0,916 \pm 0,040$ с 95% ДИ: 0,836–0,995. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

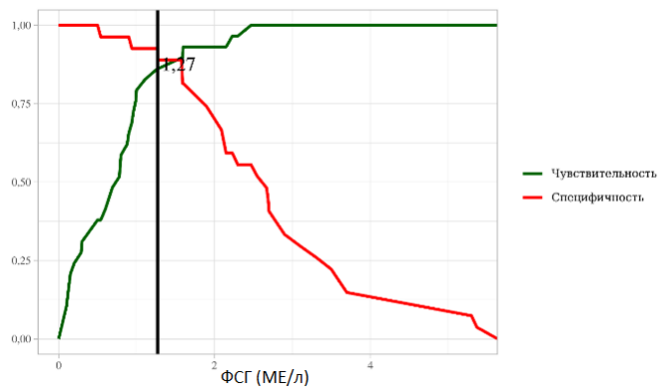


Рисунок 18 – Чувствительность и специфичность пороговых значений базального ФСГ в отношении ГГ

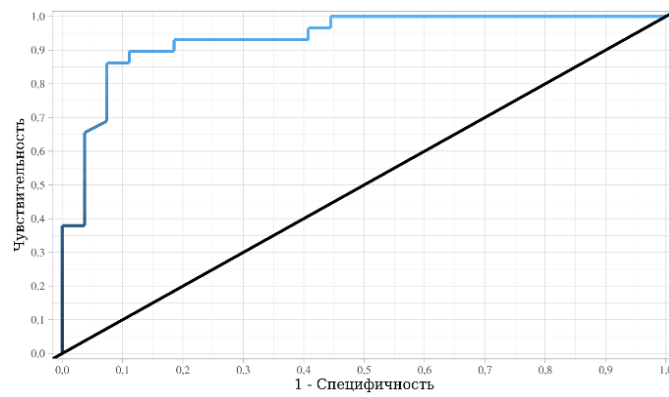


Рисунок 19 – ROC-кривая, характеризующая достоверность диагностики гипогонадотропного гипогонадизма на основании базального ФСГ

Как видно из рисунков 18–19, пороговый уровень ФСГ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составил 1,27 МЕ/л. ГГ прогнозировался при значениях ниже данной величины или равном ей (чувствительность 86,2 % и специфичность 92,6 %). Площадь под ROC-кривой составила $0,951 \pm 0,031$ с 95% ДИ: 0,891–1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

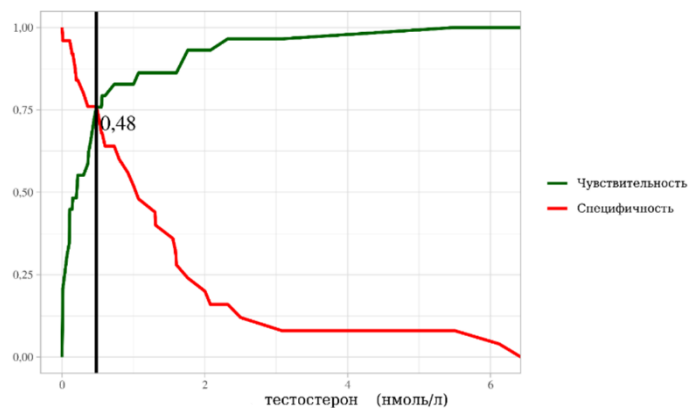


Рисунок 20 – Чувствительность и специфичность пороговых значений базального тестостерона в отношении гипогонадотропного гипогонадизма

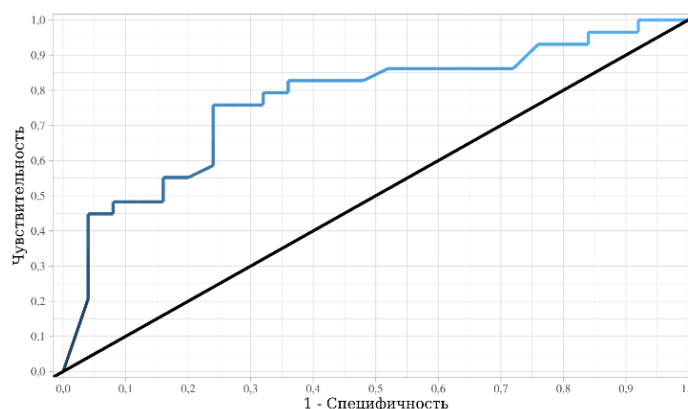


Рисунок 21 – ROC-кривая, характеризующая достоверность диагностики гипогонадотропного гипогонадизма на основании базального тестостерона

Как видно из рисунков 20–21, пороговый уровень Т в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составил 0,48 нмоль/л. ГГ прогнозировался при значениях ниже данной величины или равном ей (чувствительность 75,9% и специфичность 76%). Площадь под ROC-кривой составила $0,826 \pm 0,059$ с 95% ДИ: 0,711–0,941. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

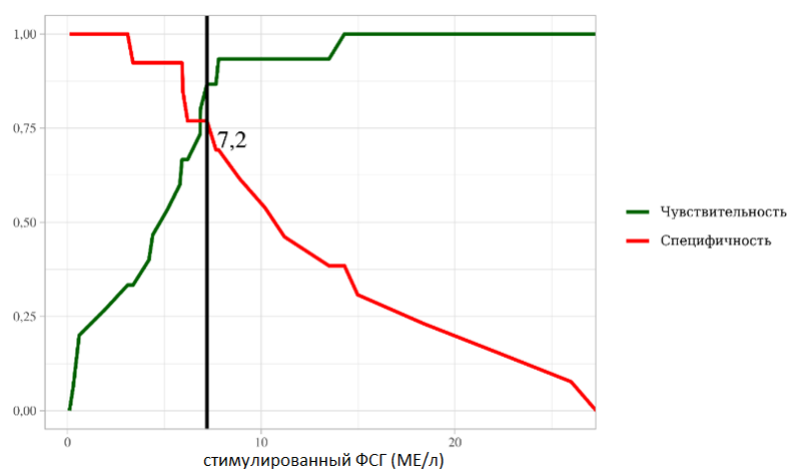


Рисунок 22 – Чувствительность и специфичность пороговых значений стимулированного ФСГ в отношении гипогонадотропного гипогонадизма

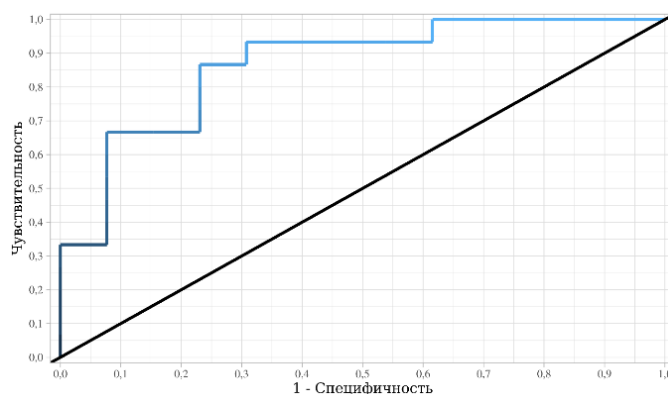


Рисунок 23 – ROC-кривая, характеризующая достоверность диагностики гипогонадотропного гипогонадизма на основании стимулированного ФСГ

Как видно из рисунков 22–23, пороговый стимулированный уровень ФСГ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составил 7,2 МЕ/л. ГГ прогнозировался при значениях ниже данной величины или равном ей (чувствительность 86,7% и специфичность 76,9%). Площадь под ROC-кривой составила $0,872 \pm 0,071$ с 95% ДИ: 0,732–1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

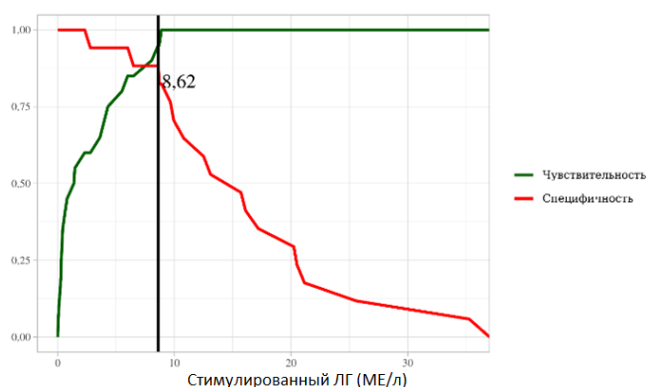


Рисунок 24 – Чувствительность и специфичность пороговых значений стимулированного ЛГ в отношении гипогонадотропного гипогонадизма

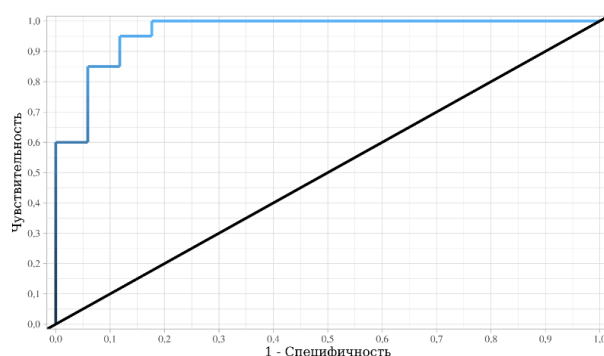


Рисунок 25 – ROC-кривая, характеризующая достоверность диагностики гипогонадотропного гипогонадизма на основании стимулированного ЛГ

Как видно из рисунков 24–25, пороговый стимулированный уровень ЛГ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составил 8,62 МЕ/л. ГГ прогнозировался при значениях ниже данной величины или равном ей (чувствительность и специфичность 95,0 % и 88,2% соответственно). Площадь под ROC-кривой составила $0,969 \pm 0,031$ с 95% ДИ: 0,909–1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

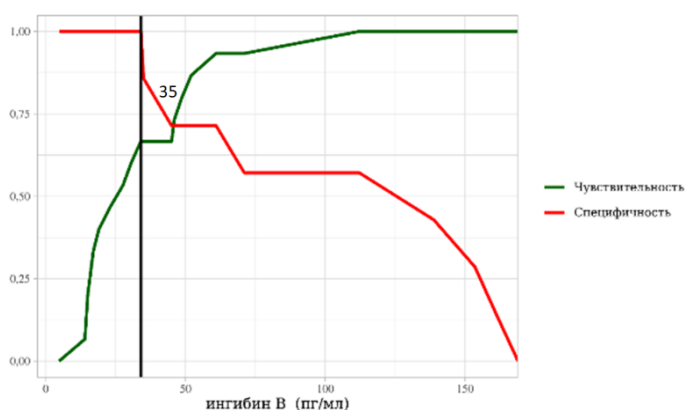


Рисунок 26 – Чувствительность и специфичность пороговых значений ингибина В в отношении гипогонадотропного гипогонадизма

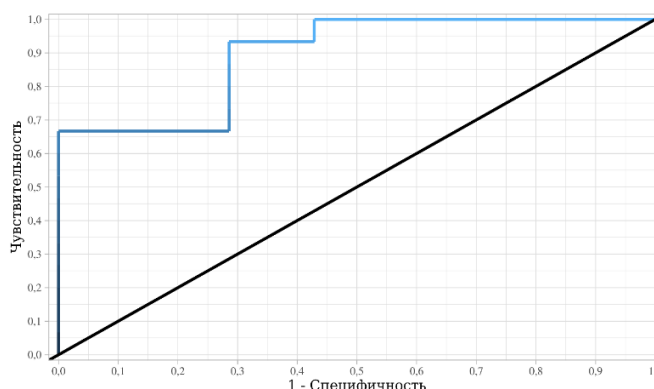


Рисунок 27 – ROC-кривая, характеризующая достоверность диагностики гипогонадотропного гипогонадизма на основании ингибина В

Как видно из рисунков 26–27, пороговый уровень ингибина В в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составил 35 пг/мл. ГГ прогнозировался при значениях ниже данной величины или равном ей (чувствительность 66,7% и специфичность 100%). Площадь под ROC-кривой составила $0,929 \pm 0,072$ с 95% ДИ: 0,787–1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,002$).

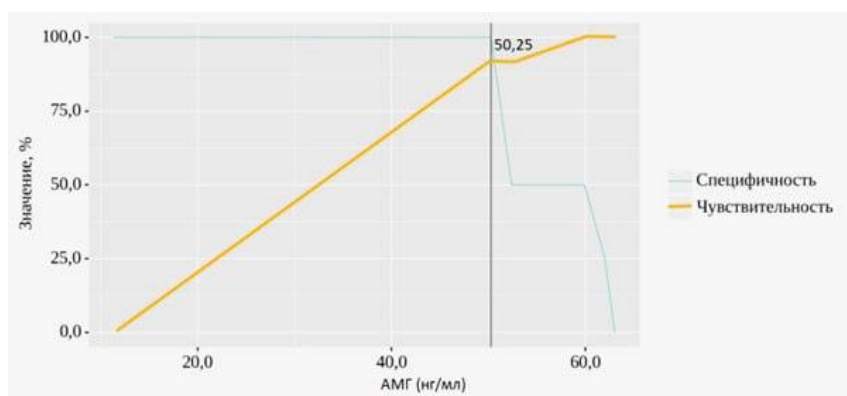


Рисунок 28 – Чувствительность и специфичность пороговых значений АМГ в отношении гипогонадотропного гипогонадизма

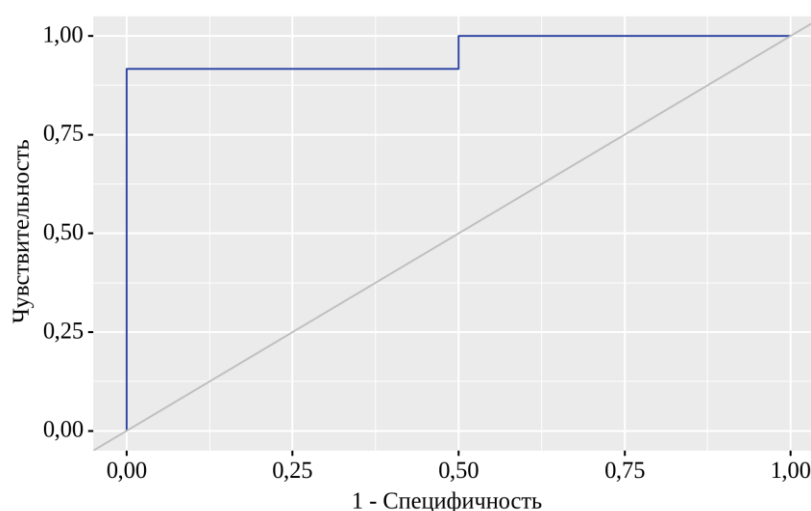


Рисунок 29 – ROC-кривая, характеризующая достоверность диагностики гипогонадотропного гипогонадизма на основании АМГ

Как видно из рисунков 28–29, пороговый уровень АМГ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составил 50,25 нг/мл. ГГ прогнозировался при значениях ниже данной величины или равном ей (чувствительность 91,7% и специфичность 100,0%). Площадь под ROC-кривой составила $0,962 \pm 0,071$ с 95% ДИ: 0,823–1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,007$).

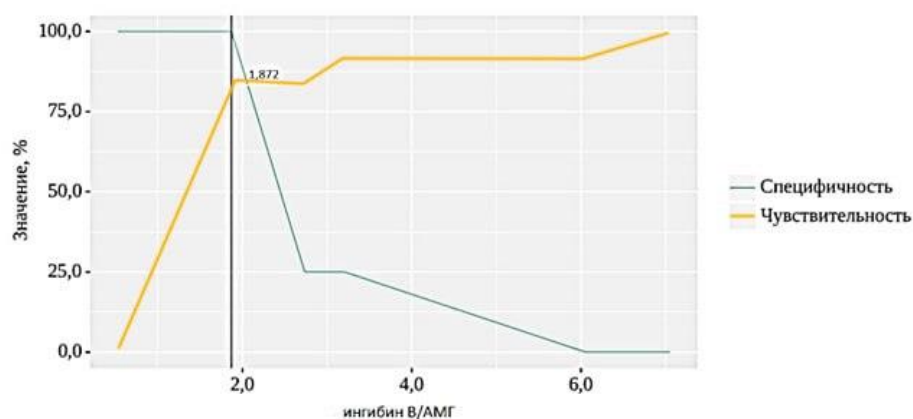


Рисунок 30 – Чувствительность и специфичность пороговых значений ингибин В/АМГ в отношении гипогонадотропного гипогонадизма

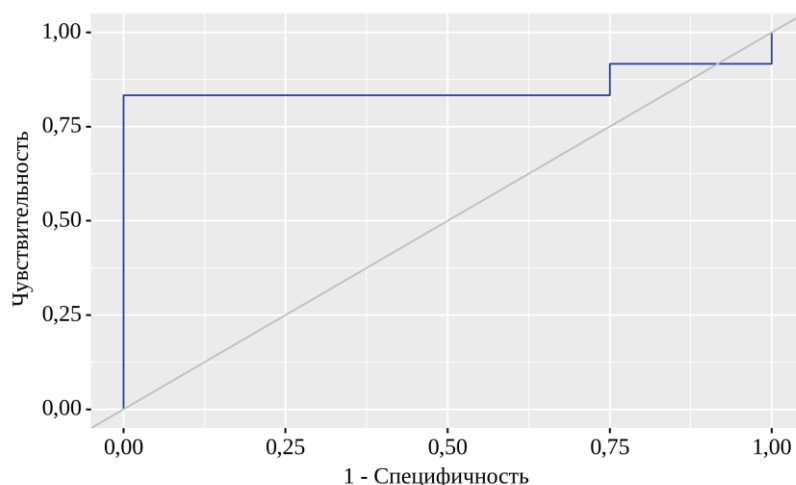


Рисунок 31 – ROC-кривая, характеризующая достоверность диагностики гипогонадотропного гипогонадизма на основании отношения ингибинВ/АМГ

Как видно из рисунков 30–31, пороговая величина отношения ингибин В/АМГ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составила 1,872. ГГ прогнозировался при значениях ниже данной величины или равном ей (чувствительность 83,3% и специфичность 100%). Площадь под ROC-кривой составила $0,939 \pm 0,101$ с 95% ДИ: 0,741–1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,024$).

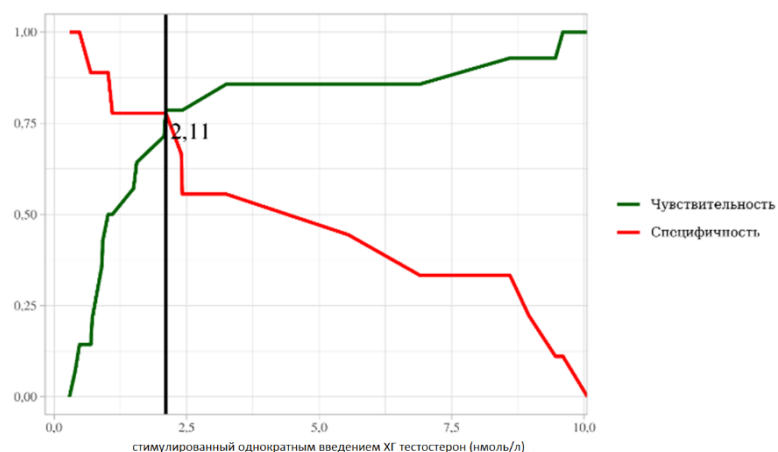


Рисунок 32 – Чувствительность и специфичность пороговых значений стимулированного тестостерона (на однодневной пробе с хорионическим гонадотропином) в отношении гипогонадотропного гипогонадизма

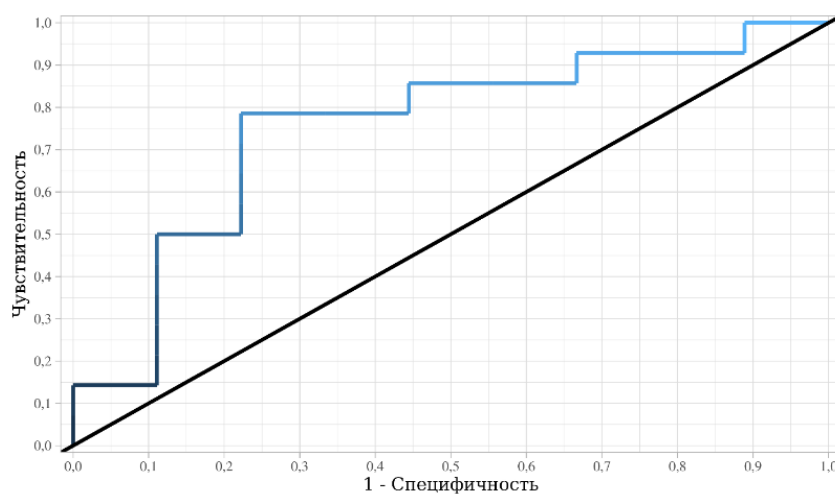


Рисунок 33 – ROC-кривая, характеризующая достоверность диагностики гипогонадотропного гипогонадизма на основании стимулированного однократным введением хорионического гонадотропина уровня тестостерона

Как видно из рисунков 32–33, пороговый стимулированный уровень Т (ФПТ1) в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса

Юдена, составил 2,11 нмоль/л. ГГ прогнозировался при значениях ниже данной величины или равном ей (чувствительность 78,6% и специфичность 77,8%). Площадь под ROC-кривой составила $0,815 \pm 0,100$ с 95% ДИ: 0,618–1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,016$).

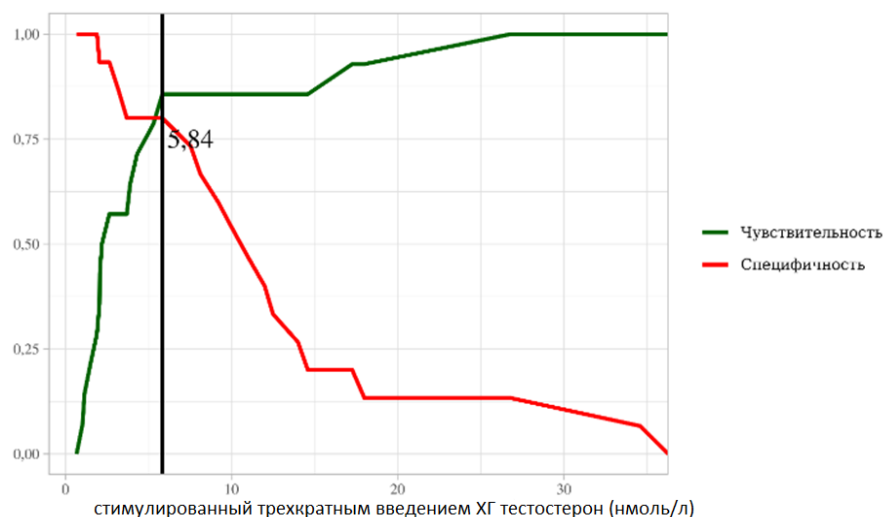


Рисунок 34 — Чувствительность и специфичность пороговых значений стимулированного тестостерона (на трехдневной пробе с хорионическим гонадотропином) в отношении гипогонадотропного гипогонадизма

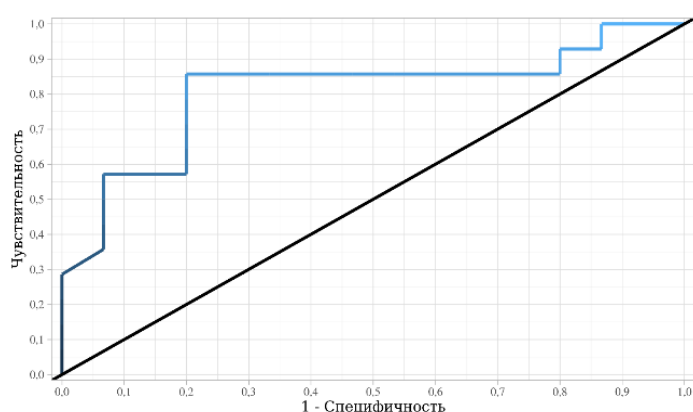


Рисунок 35 — ROC-кривая, характеризующая достоверность диагностики гипогонадотропного гипогонадизма на основании стимулированного трехкратным введением хорионического гонадотропина тестостерона

Как видно из рисунков 34–35, пороговый стимулированный уровень Т (ФПТЗ) в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составил 5,84 нмоль/л. ГГ прогнозировался при значениях ниже данной величины или равном ей (чувствительность 85,7% и специфичность 80%). Площадь под ROC-кривой составила $0,860 \pm 0,073$ с 95% ДИ: 0,716–1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,001$).

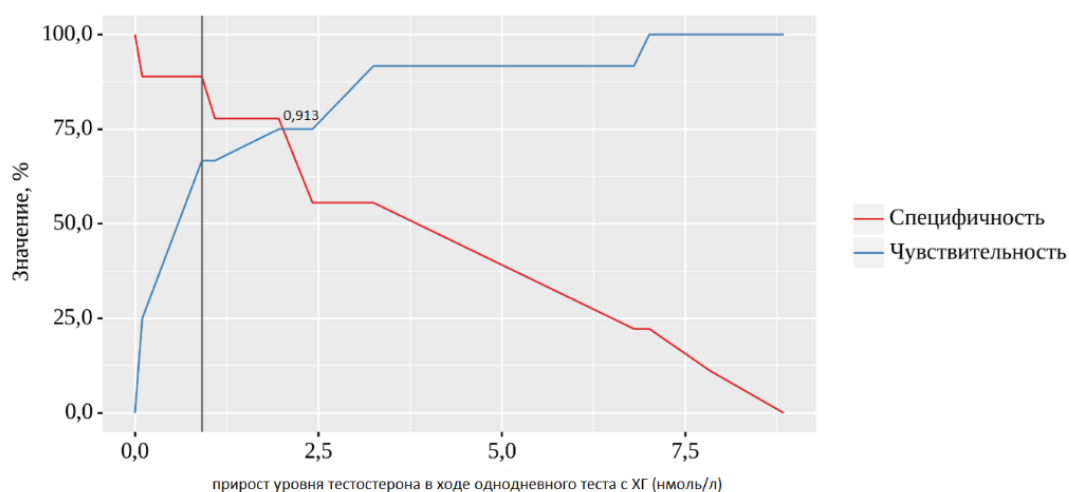


Рисунок 36 – Чувствительность и специфичность пороговых значений прироста уровня тестостерона, стимулированного однократным введением хорионического гонадотропина, в отношении гипогонадотропного гипогонадизма

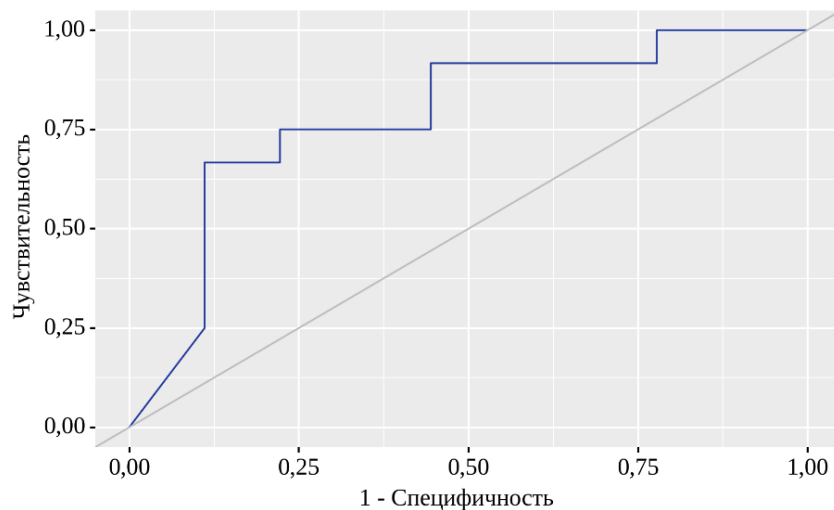


Рисунок 37 – ROC-кривая, характеризующая достоверность диагностики гипогонадотропного гипогонадизма на основании прироста уровня тестостерона, стимулированного однократным введением хорионического гонадотропина.

Как видно из рисунков 36–37, пороговая величина ΔT на ФПТ1 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составила 0,913 нмоль/л. ГГ прогнозировался при значениях ниже данной величины или равном ей (чувствительность и специфичность 66,7 % и 88,9% соответственно). Площадь под ROC-кривой составила $0,810 \pm 0,101$ с 95% ДИ: 0,612–1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,017$).

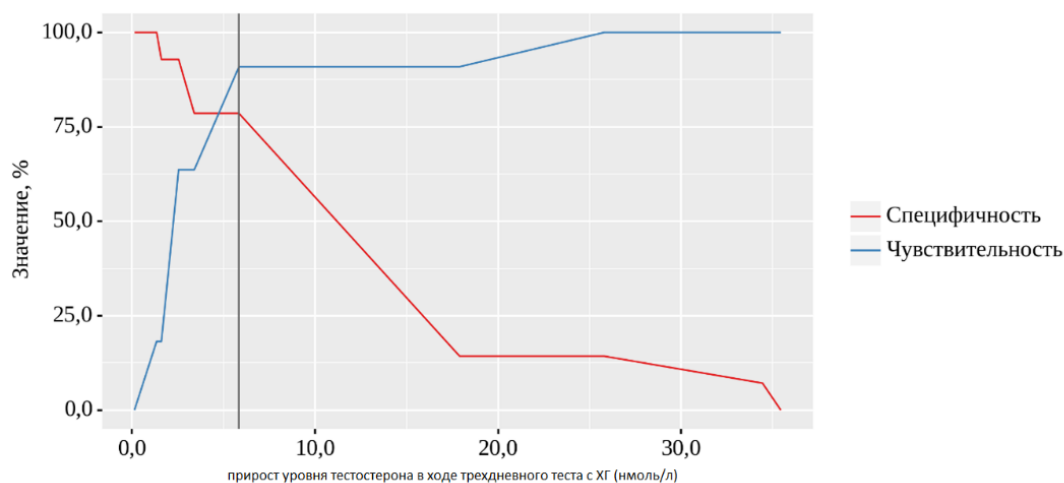


Рисунок 38 – Чувствительность и специфичность пороговых значений прироста уровня тестостерона, стимулированного трехкратным введением хорионического гонадотропина, в отношении гипогонадотропного гипогонадизма

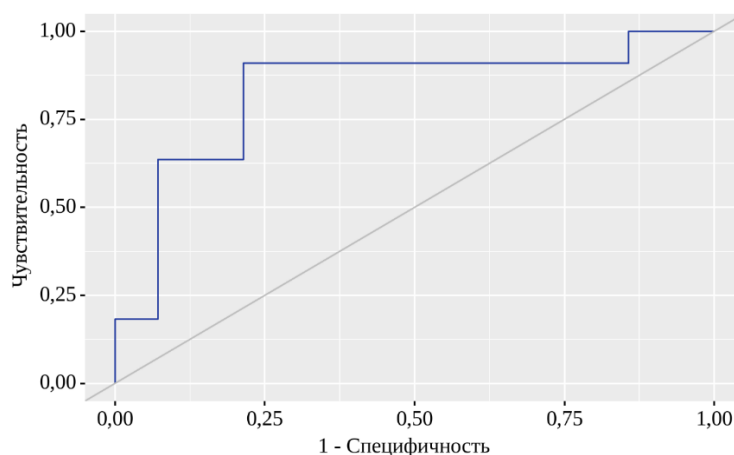


Рисунок 39 – ROC-кривая, характеризующая достоверность диагностики гипогонадотропного гипогонадизма на основании прироста уровня тестостерона, стимулированного трехкратным введением хорионического гонадотропина

Как видно из рисунков 38–39, пороговая величина ΔT на ФПТЗ в точке cut-off, которому соответствовало пороговое значение индекса Юдена, составила

5,840 нмоль/л. ГГ прогнозировался при значениях ниже данной величины или равном ей (чувствительность 90,9 % и специфичность 78,6%). Площадь под ROC-кривой составила $0,851 \pm 0,078$ с 95% ДИ: 0,699–1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,003$).

3.1.6 Алгоритм дифференциальной диагностики гипогонадотропного гипогонадизма и конституциональной задержки полового развития

С целью оптимизации диагностики разработали количественный способ, позволяющий дифференцировать ГГ и КЗПР. На основании проведенного ROC-анализа статистически установили наиболее чувствительные и специфичные маркеры ГГ и выбрали из них доступные для исследования в амбулаторных условиях базальные уровни ЛГ, ФСГ, Т, ингибина В. Для каждого показателя, основываясь на результатах собственного исследования и данных литературы, подобрали интервалы значений и начисляемые баллы. Так, критическими точками для ЛГ стали: 0,23 МЕ/л (с чувствительностью 83,3% и специфичностью 69,8% в отношении ГГ при сравнении пациентов с МНГА и изолированной ЗПР), 0,38 МЕ/л (с чувствительностью 82,8% и специфичностью 85,2% в отношении ГГ при сравнении пациентов с ГГ и КЗПР) и 1,24 МЕ/л (нижний квартиль нормы II стадии по Tanner) [4]. Для ФСГ точками разделения явились: 0,9 МЕ/л (с чувствительностью 100% и специфичностью 81,4% в отношении ГГ при сравнении МНГА и изолированной ЗПР), 1,27 МЕ/л (с чувствительностью 86,2% и специфичностью 92,6% в отношении ГГ при сравнении ГГ и КЗПР) и 1,58 МЕ/л (с чувствительностью 100% и специфичностью 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 (с чувствительностью 75,0% и специфичностью 87,8% в отношении ГГ при

сравнении пациентов с МНГА и изолированной ЗПР), 0,48 нмоль/л (с чувствительностью 75,9% и специфичностью 76% в отношении ГГ при сравнении пациентов с ГГ и КЗПР) и 1,7 нмоль/л (нижний квартиль нормы для II стадии по Tanner) [4]. Для ингибина В точками разделения явились: 35 пг/мл (с чувствительностью 66,7% и специфичностью 100% в отношении ГГ при сравнении групп ГГ и КЗПР) и 65 пг/мл (нижняя граница нормы для II стадии по Tanner) [4, 10].

Эмпирическим путем подобрали оценки ЛГ, ФСГ, Т и ингибина В в зависимости от диапазона показателей (представлены в таблице 11).

Таблица 11 – Оценка ЛГ, ФСГ, тестостерона и ингибина В в зависимости от диапазона показателей

Показатель	Диапазон показателей	Оценка
ЛГ, МЕ/л	$\leq 0,23$	5
	$> 0,23$, но $\leq 0,38$	2
	$> 0,38$, но $\leq 1,24$	1
	$> 1,24$	0
ФСГ, МЕ/л	$\leq 0,9$	6
	$> 0,9$, но $\leq 1,27$	3
	$> 1,27$, но $\leq 1,58$	2
	$> 1,58$	0
Т, нмоль/л	$\leq 0,11$	6
	$> 0,11$, но $\leq 1,48$	3
	$> 0,48$, но $\leq 1,7$	2
	$> 1,7$	0
Ингибин В, пг/мл	≤ 35	10
	> 35 , но ≤ 65	7,5

Продолжение таблицы 11

	>65	0
--	-----	---

Так как подобная оценка является ступенчатой, для создания непрерывной функции было сделано приближение первого порядка. Расчет улучшенной оценки представлен в таблице 12.

Таблица 12 – Расчет улучшенной 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

С учетом чувствительности показателей назначили коэффициенты (k): для ЛГ, Т и ингибина В постоянные - 8,3, 7,5 и 6 соответственно. Для ФСГ, в связи с разной чувствительностью для разных групп в исследовании коэффициент варьировал: при значениях ФСГ $> 0,9 - \leq 1,58$ МЕ/л коэффициент 8,6, $\leq 0,9$ или $> 1,58$ МЕ/л - 10.

Баллы за каждый показатель вычисляли путем умножения оценки (расчет приведен в таблице 9) на k, после чего баллы суммировали. В связи с ограниченной доступностью исследования ингибина В сумму баллов нормализовывали к максимальной сумме (Max), 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

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

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

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

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

$$\text{Max} = \text{maxЛГ} + \text{maxФСГ} + \text{maxТ} + \text{maxИ}, \quad (6)$$

где

$$\text{maxЛГ} = \begin{cases} 41.5, & \text{если есть данные ЛГ} \\ 0, & \text{если нет данных ЛГ} \end{cases} \quad (7)$$

$$\text{maxФСГ} = \begin{cases} 60, & \text{при значениях ФСГ} \leq 0,9 \text{ или } > 1,58 \\ 51.6, & \text{при значениях ФСГ } > 0,9 - \leq 1,58 \\ 0, & \text{если нет данных ФСГ} \end{cases} \quad (8)$$

$$\text{maxТ} = \begin{cases} 45, & \text{если есть данные Т} \\ 0, & \text{если нет данных Т} \end{cases} \quad (9)$$

$$\max I = \begin{cases} 60, & \text{если есть данные } I \\ 0, & \text{если нет данных } I \end{cases} \quad (10)$$

Распределение D у пациентов исследования в зависимости от диагноза представлено на рисунке 40

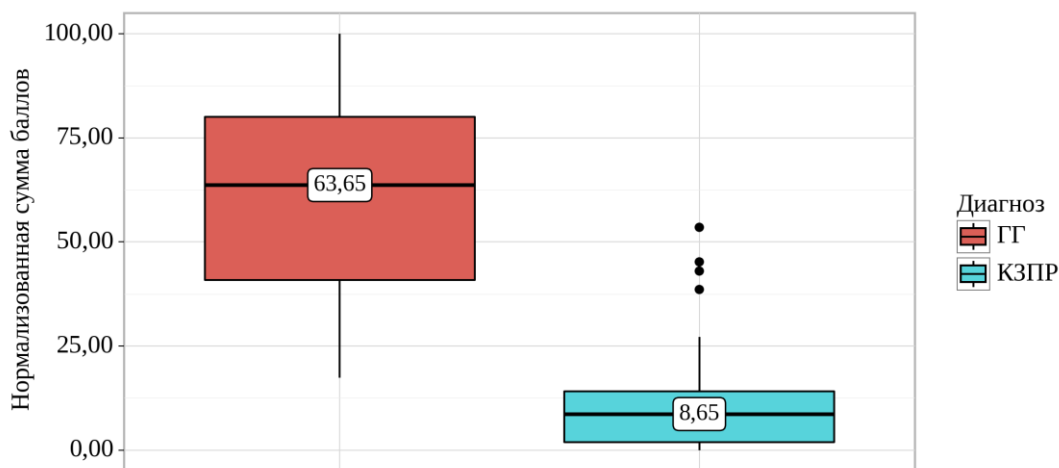


Рисунок 40 – Медианные значения нормализованной суммы баллов у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом и конституциональной задержкой пубертата

Как видно из рисунка 40, медианные значения D при КЗПР составили 8,65 [1,87-14,06], при ГГ - 63,65 [40,87-80,00]. Анализ с использованием U-критерия Манна-Уитни показал статистически значимые различия D в зависимости от диагноза ($p < 0,001$).

Пороговые значения D и результаты ее ROC-анализа представлены в таблице 13 и на рисунках 41–42.

Таблица 13 – Пороговые значения нормализованной суммы баллов

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
54,70	65,5	100,0	73,0	100,0
53,50	65,5	96,3	72,2	95,0
49,82	72,4	96,3	76,5	95,5
43,00	72,4	88,9	75,0	87,5
40,29	79,3	88,9	80,0	88,5
38,57	79,3	85,2	79,3	85,2
36,47	86,2	85,2	85,2	86,2
27,12	86,2	81,5	84,6	83,3
21,16	93,1	81,5	91,7	84,4
20,96	93,1	77,8	91,3	81,8
17,39	100,0	77,8	100,0	82,9

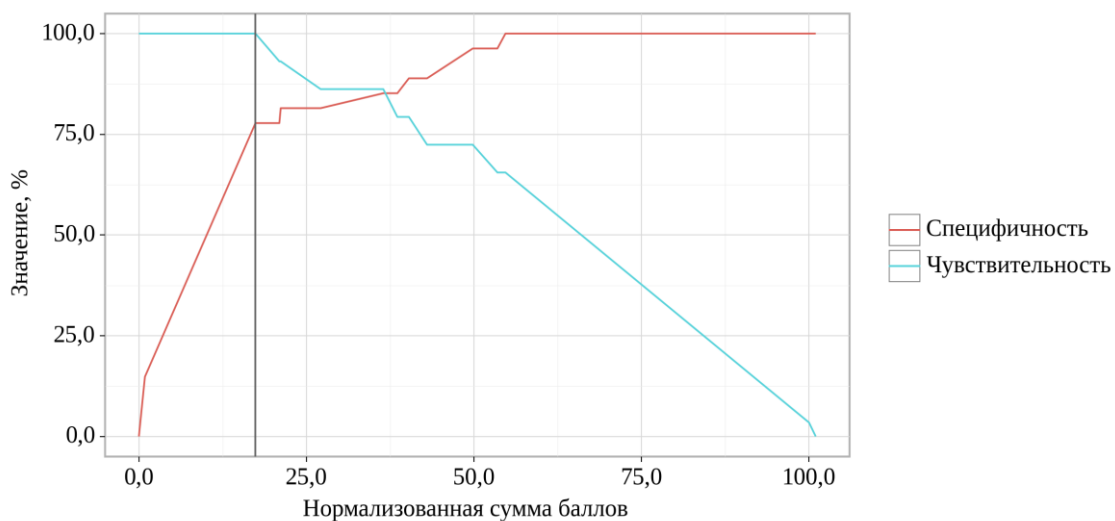


Рисунок 41 – Чувствительность и специфичность пороговых значений нормализованной суммы баллов в отношении конституциональной задержки полового развития

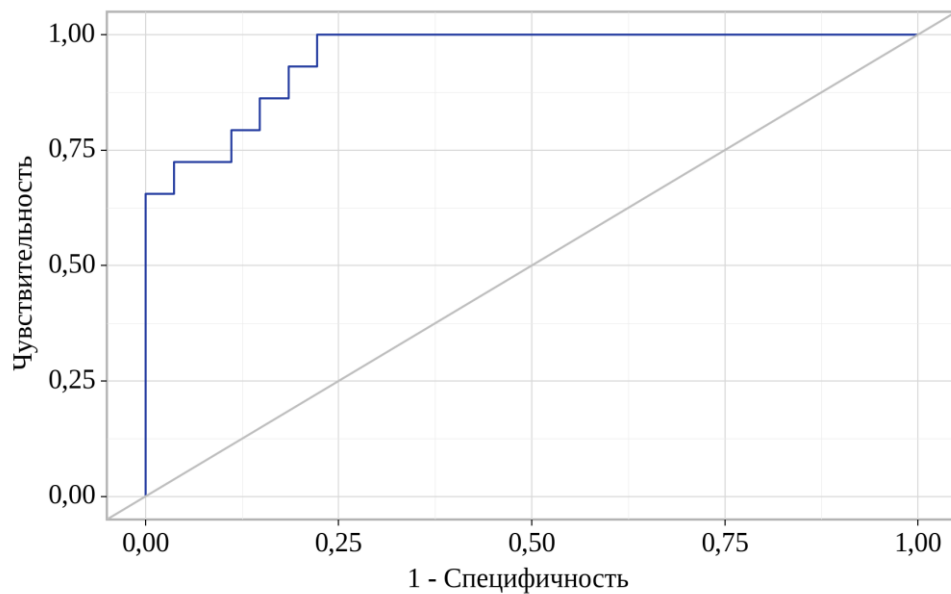


Рисунок 42 – ROC-кривая, характеризующая достоверность диагностики конституциональной задержки полового развития на основании нормализованной суммы баллов

Как следует из таблицы 13, значения D расположены в порядке увеличения чувствительности и убывания специфичности показателя. Пороговая величина D в точке cut-off, которой соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составила 17,39 (рисунок 41). ГГ прогнозировали при значении D выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели 100,0%, и 77,8% соответственно. Площадь под ROC-кривой (рисунок 42) составила $0,951 \pm 0,030$ с 95% ДИ: 0,893–1,000. Это свидетельствует о том, что установленная пороговая точка D является статистически значимой ($p < 0,001$). Прогностическая ценность метода выражена показателями PPV (positive predictive value) и NPV (negative predictive value): при $D < 17,39$ и $> 54,7$ точность положительного и отрицательного (соответственно) прогноза в отношении ГГ составила 100.

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 (age, A), полученный эмпирическим путем.

При возрасте ≤ 15 лет (180 мес), $A=1$

При возрасте $>15- <18$ лет, чтобы добиться непрерывного увеличения A, использовали метод кубической аппроксимации:

$$A = y \left(y \times \frac{y}{12} - \frac{y}{4} + \frac{2}{3} \right) + 1, \quad (11)$$

где y (years) – возраст в годах

Улучшенную D (ND; балльную оценку) рассчитывали по формуле:

$$ND = 100 \frac{A + \frac{D}{100} - 1}{A} \quad (12)$$

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 исследования в зависимости от диагноза представлено на рисунке 43

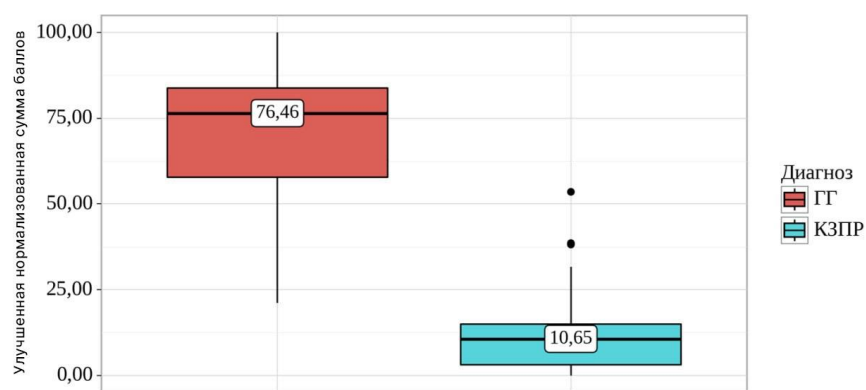


Рисунок 43 – Медианные значения улучшенной нормализованной суммы баллов у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом и конституциональной задержкой пубертата

Как видно из рисунка 43, медианные значения ND при КЗПР составили 10,65 [3,13-14,91], при ГГ – 76,46 [57,79-83,74]. Анализ с использованием U-критерия Манна-Уитни показал статистически значимые различия D в зависимости от диагноза ($p < 0,001$).

Пороговые значения ND и результаты ее ROC-анализа представлены в таблице 14 и на рисунках 44–45.

Таблица 14 – Пороговые значения улучшенной нормализованной суммы баллов

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
55,07	78,6	100,0	100,0	81,8
53,51	78,6	96,3	95,7	81,2
40,21	92,9	96,3	96,3	92,9
38,15	92,9	88,9	89,7	92,3
37,98	96,4	88,9	90,0	96,0
27,12	96,4	81,5	84,4	95,7

Продолжение таблицы 14

21,16	100,0	81,5	84,8	100,0
-------	-------	------	------	-------

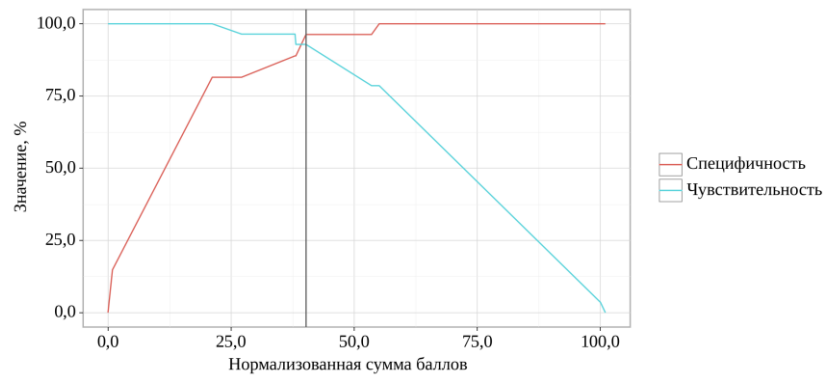


Рисунок 44 – Чувствительность и специфичность пороговых значений улучшенной нормализованной суммы баллов в отношении конституциональной задержки полового развития

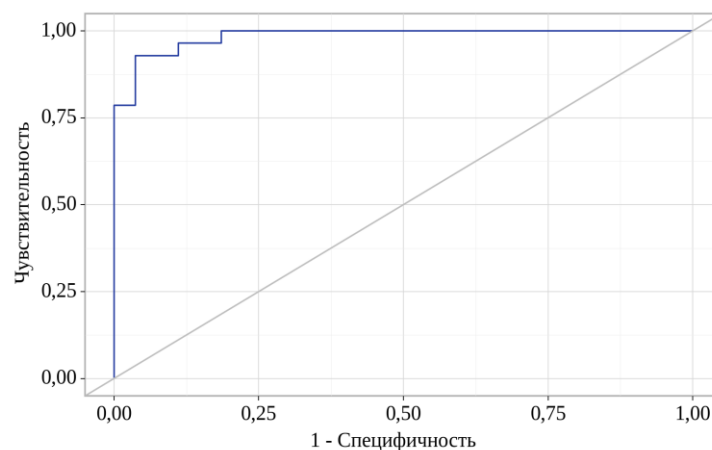


Рисунок 45 – ROC-кривая, характеризующая достоверность диагностики конституциональной задержки полового развития на основании улучшенной нормализованной суммы баллов

Как следует из таблицы 14, значения ND расположены в порядке увеличения чувствительности и убывания специфичности показателя. Пороговая величина ND в точке cut-off, которой соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 40,21 (рисунок 44). ГГ прогнозировали при значении ND выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели 92,9% и 96,3%, соответственно. Площадь под ROC-кривой (рисунок 45) составила $0,984 \pm 0,017$ с 95% ДИ: 0,950–1,000. Это свидетельствует о том, что 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 положительного и отрицательного (соответственно) прогноза в отношении ГГ составила 100.

После разработки указанного количественного метода диагностики для его контроля обследовали 30 юношей (группа а) 14–17 лет с жалобами на отсутствие или позднее появление вторичных половых признаков. По результатам катамнеза 21 пациент (70%) демонстрировал прогрессирующий пубертат (подгруппа КЗПРа), у 9 (30%) признаки полового созревания отсутствовали (подгруппа ГГа). ND вычисляли по исходным данным пациентов. Последующий анализ выявил статистически значимые различия ND между подгруппами КЗПРа и ГГа ($p < 0,001$). Поставленные на основании ND ($\leq 21,16$ и $\geq 55,07$) диагнозы подтверждены на основании катамнеза в 97% случаев. Медианные значения ND пациентов контрольных групп КЗПРа и ГГа представлены на рисунке 46.

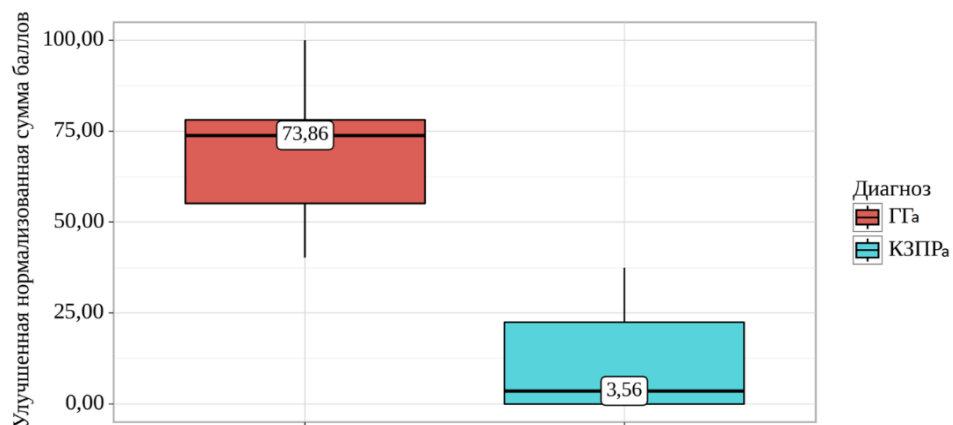


Рисунок 46 –2 Медианные значения улучшенной нормализованной суммы баллов у пациентов контрольной группы с гипогонадотропным гипогонадизмом и конституциональной задержкой пубертата

Как видно из рисунка 46, медианные значения ND в подгруппе КЗПРа составили 3,56 [0,00-22,50], в подгруппе ГГа – 73,86 [55,07-78,16].

Алгоритм дифференциальной диагностики ГГ и КЗПР с использованием ND представлен на рисунке 47.

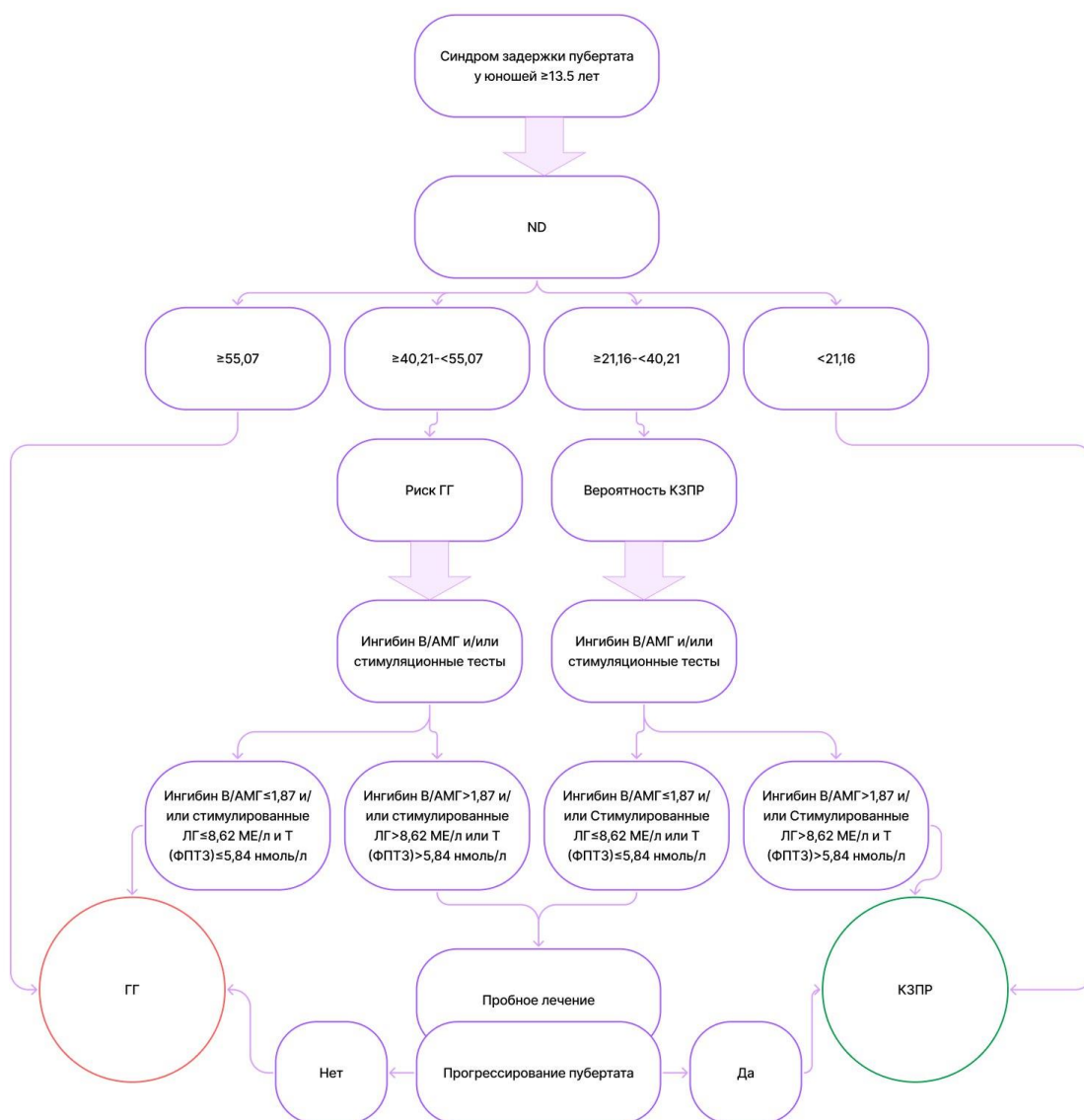


Рисунок 47 - Алгоритм дифференциальной диагностики гипогонадотропного гипогонадизма и конституциональной задержки полового развития с использованием улучшенной нормализованной суммы баллов

Клинический пример диагностики гипогонадотропного гипогонадизма у пациента 16 лет с синдромом задержки пубертата с использованием улучшенной нормализованной суммы баллов

Пациент 3., 2004 года рождения, обратился к эндокринологу в возрасте 16 лет 3 месяцев с жалобами на отсутствие признаков полового созревания. Из доступной медицинской документации, известно, что мальчик родился от физиологической беременности, 1 родов с массой тела 3950 г, ростом 55 см. Перенес ветряную оспу, острыми респираторными инфекциями болел не более 5 раз в год. С возраста 1 год имел избыточную массу тела, в анамнезе не было указаний на клинически значимые соматические заболевания, а также патологию тестикул (крипторхизм, орхит, эпидидимит, перекрут семенника, варикоцеле III степени). В возрасте 16 лет осмотрен хирургом: заподозрен гипогонадизм в связи с микропенией (половой член 2,2*1,2см). Обследован в ЛОГБУЗ ДКБ: по данным опроса выявлено снижение обоняния; пациент имел средний рост (170 см), пропорциональное телосложение, равномерное ожирение 1 степени (ИМТ 29,3; +2,43 SD), II стадию лобкового оволосения по Tanner, малые размеры тестикул (3 мл по Prader). По результатам обследования стандартные биохимические показатели были в рамках референтных значений, уровни ТТГ (0,61 мМЕ/л) и Т₄св (20,74 пмоль/л) позволили исключить гипотиреоз. Концентрации ЛГ (0,1 МЕ/л), Т (0,53 нмоль/л), ингибина В (46,5 пг/мл) соответствовали I стадии по Tanner [4, 41], содержание ФСГ (0,1 МЕ/л) было низким для допубертатного [4]. Концентрация АМГ составила 23,67 нг/мл и соответствовала II стадии по Tanner [86]. Стимулированные уровни ЛГ и Т (ФПТ3) были 0,79 МЕ/л и 1,83 нмоль/л соответственно, что свидетельствовало в пользу ГГ [10, 14, 30]. Рассчитанная ND пациента составила 75,14, что указывало на ГГ. Между тем, отношение ингибин В/АМГ (1,96) не исключало КЗПР.

Пациенту назначили пробный курс смеси эфиров тестостерона: 3 инъекции 100 мг 1 раз в 28 дней внутримышечно. Через 6 месяцев после последней инъекции прогрессирования пубертата не отмечалось, что указывало на ГГ.

В результате МГИ (панель «Гипогонадизм») выявлен вариант нуклеотидной последовательности chr3:71781472G>A c.217C>T p.Arg73 Cys в гетерозиготном состоянии в гене *PROK2*, классифицированный как патогенный по базе данных *CLINVAR*, ассоциированный с ГГ с и без аносмии с аутосомно-доминантным типом наследования.

Таким образом, расчет ND позволил бы установить диагноз ГГ без проведения стимуляционных тестов в момент первого обращения пациента 16 лет с синдромом задержки пубертата.

Клинический пример диагностики конституциональной задержки полового развития у пациента 14 лет с синдромом задержки пубертата с использованием улучшенной нормализованной суммы баллов

Пациент А., 2005 года рождения, обратился к эндокринологу в возрасте 14 лет 3 месяцев. Из анамнеза известно, что мальчик родился от 2 физиологической беременности, 2 срочных родов. Масса тела при рождении 3600 г, длина 51 см. Перинатальный анамнез без особенностей. Перенес ветряную оспу в возрасте 3 лет. В доступной медицинской документации отсутствовали указания на гипо-/аносмию, а также клинически значимые заболевания наружных половых органов (крипторхизм, орхит, эпидидимит, перекрут семенника, варикоцеле III степени). В семейном анамнезе не было данных о позднем половом развитии у близких родственников. При осмотре пациент имел средний рост (163,8 см), равномерное ожирение I степени (ИМТ=28,1; +2,34 SD), II стадию лобкового оволосения по Tanner, малые размеры тестикул (3 мл по Prader). В ходе обследования мальчику исключили клинически значимую соматическую патологию и гипотиреоз:

стандартные биохимические показатели, а также ТТГ (2,03 мМЕ/л) и Т₄св (10,8 пмоль/л) были в пределах референтных значений. Концентрации ЛГ (0,92 МЕ/л), ФСГ (1,9 МЕ/л) и ингибина В (112 пг/мл) соответствовали I–II стадии по Tanner [4, 41]. Содержание Т (0,107 нмоль/л) и АМГ (59,89 нг/мл) было допубертатным [4, 86]. Отношение ингибин В/АМГ (1,87) допускало вероятность КЗПР. Стимулированный уровень ЛГ (9,94 МЕ/л) формально не позволял исключить ГГ. В ходе ФПТ концентрация Т повысилась до 3,53 нмоль/л и 9,17 нмоль/л (при ФПТ1 и ФПТ3 соответственно), что свидетельствовало в пользу КЗПР [10, 14, 30]. Значение ND составило 13,23. Пациенту назначили пробный курс смеси эфиров тестостерона: 3 инъекции 100 мг 1 раз в 28 дней внутримышечно. Через 6 месяцев после последней инъекции отмечалось распространение лобкового оволосения до III стадии по Tanner, увеличение объема тестикул по Prader до 5 мл, повышение уровней ЛГ и Т до 3,66 МЕ/л и 3,0 нмоль/л соответственно, в дальнейшем Т – до 6,99 нмоль/л и ингибина В до 224,5 пг/мл, что указывает на прогрессирование пубертата.

Таким образом, как и в предыдущем случае, расчет ND позволил бы провести дифференциальную диагностику между КЗПР и ГГ пациенту с синдромом задержки пубертата и низкими уровнями ЛГ, ФСГ, Т. Это дало бы возможность избежать проведения нескольких стимуляционных тестов и пробного курса терапии с неоднократным ретестированием.

3.2 Структура гипогонадотропного гипогонадизма у юношей Санкт-Петербурга и Ленинградской области

Среди обследованных нами 32 юношей с установленным диагнозом ГГ (2 из которых не отражены в главе 3.1 в связи с неподписанием информированного согласия на дополнительное обследование) была изучена структура этого заболевания. Полученные результаты представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Структура гипогонадотропного гипогонадизма у юношей Санкт-Петербурга и Ленинградской области

Гипогонадотропный гипогонадизм (n=32)				
Изолированный ГГ (n=17)		МНГА (n=15)		
С аносмией (синдром Kallman)	Без аносмии	Органический	Генетический	Идиопатический
3	14	7	6	2
Генетический	Идиопатический			
5	12			

Структура ГГ у юношей СПб и ЛО по результатам нашего исследования представлена ГГ в составе МНГА (46,9%) и изолированным ГГ (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 – варианты нуклеотидной последовательности в гене *PROPI* в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии. 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 генах *NSMF (NELF)*, *GNRHR*, *SRY4*, *PROK2 (KAL4)*, *POLR3B*. У остальных 12 (70,6%), в связи с отрицательными результатами МГИ или невозможностью провести исследование, ГГ признан идиопатическим.

3.3 Лечение гипогонадотропного гипогонадизма рекомбинантным ФСГ и хорионическим гонадотропином

3.3.1 Характеристика пациентов, включенных в протокол лечения

Группу лечения составили 14 юношей от 14 до 17 лет ($15,79 \pm 1,23$; 95% ДИ 15,08–16,5) 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 гене *PROPI*). Еще 6 (42,9 %) пациентов получали лечение в связи с ГГ без недостаточности других гормонов аденогипофиза (4 – идиопатический изолированный ГГ, 1 – синдром Kallmann, 1- синдром CHARGE).

К моменту включения в протокол лечения все пациенты с МНГА были компенсированы по недостаточности ГР, ТТГ, АКТГ в течение как минимум 6 месяцев, что подтверждалось нормальными уровнями ИФР-1, свободного T_4 и кортизола в крови.

У 9 пациентов (69,3%) рост был средний, у 5 (35,7%) отмечалась низкорослость, в том числе у 4 - легкой и у 1 - умеренной степени. ИМТ соответствовал полу и возрасту у 4 (28,6%), 6 (42,8%) имели избыточную массу тела или ожирение, у 4 (28,6%) масса тела была недостаточной.

Медианный суммарный объем яичек по данным УЗИ составил 1,8 [1,18-2,5] мл и был низким для возраста и стадии полового развития [97].

Базальные уровни ЛГ, ФСГ, Т, эстрадиола, АМГ, ГСПГ и ингибина В у пациентов с ГГ на момент включения в протокол приведены в таблице 1.

Таблица 16 – Базальные уровни ЛГ и ФСГ, тестостерона, эстрадиола, АМГ, глобулина, связывающего половые гормоны, ингибина В у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом на момент включения в протокол лечения.

Показатель	$M \pm SD$ / Ме (95% ДИ) / $[Q_1 - Q_3]$	n	Норма для II–IV стадии пубертата по Tanner [1, 4, 41, 86]
ЛГ, МЕ/л	0 [0,00-0,28]	14	0,2-7,0
ФСГ, МЕ/л	0,31 [0,00-0,87]	14	1,8-9,2
Т, нмоль/л	0,25 [0,10-0,85]	14	0,62-21,5
ГСПГ, нмоль/л	$54,95 \pm 30,92$ (32,83–77,07)	10	13 – 63
АМГ, пг/мл	$25,82 \pm 13,34$ (17,76–33,88)	13	4,6–22,8 (-1SD ÷ +1SD)
Эстрадиол, пг/мл	<18	11	4,9–35,92 пг/мл 18–132 пмоль/л
Ингибин В, пг/мл	23,00 [17,0-41,8]	13	62-338

Как видно из таблицы 16, средние уровни гонадотропных и половых гормонов, а также ингибина В были ниже возрастного референтного интервала. Средняя концентрация ГСПГ соответствовала возрастной норме. Средний уровень АМГ был выше возрастной нормы и соответствовал допубертатным значениям.

3.3.2 Контролируемые в ходе лечения параметры

Эффективность терапии оценивали по ускорению роста до пубертатных значений, увеличению суммарного объема семенников по данным УЗИ, изменению гормональных показателей (Т, АМГ, ингибин В). Для контроля безопасности лечения оценивали уровень эстрадиола на протяжении терапии, а у пациентов с органическим МНГА – дополнительно МРТ головного мозга и ХСО по показаниям.

С целью подтверждения первоначального диагноза ГГ проводили измерение уровня ЛГ на протяжении лечения. Имеются данные, что на фоне лечения препаратами с ФСГ-активностью и ХГ у пациентов с ГГ эндогенная концентрация ЛГ остается низкой, тогда как у юношей с КЗПР возможно созревание гипофиза, что подтверждается повышением уровня ЛГ [140].

Для оценки справедливости утверждения, что уровень ФСГ является маркером комплаентности и адекватности дозы рФСГ [140], проводили исследование этого показателя на всех этапах лечения.

3.3.3 Динамика роста на фоне терапии

2 пациента на момент включения в протокол достигли конечного роста, в связи с чем они были исключены из дальнейшей оценки этого параметра.

Данные о росте 12 пациентов на различных этапах лечения представлены на рисунке 48.

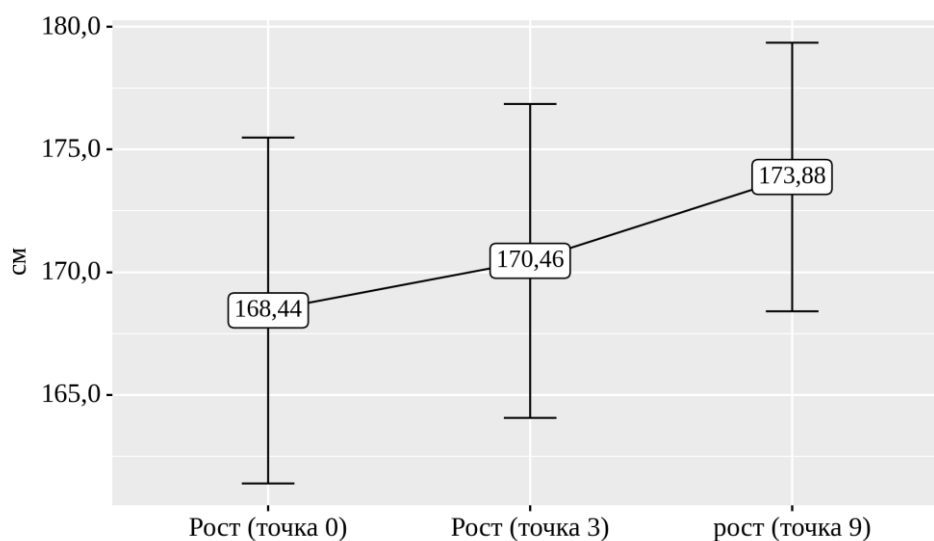


Рисунок 48 – Рост 12 пациентов на различных этапах лечения

Как видно из рисунка 48, средний рост пациентов в точке 0 составил $168,44 \pm 9,39$ (95% ДИ 162,61–173,95), в точке 3 средний показатель роста составил $170,46 \pm 8,94$ (95% ДИ 164,06–176,86), в точке 9 – $173,88 \pm 7,66$ (95% ДИ 168,40 – 179,36). Анализ индивидуальных антропометрических изменений на протяжении лечения показал статистически значимое увеличение роста у каждого пациента ($p < 0,001$).

Скорость роста составила в среднем $7,81 \pm 4,74$ (95% ДИ 3,69–10,51), что соответствует пубертатной скорости роста у юношей [34]. Отмечена обратная корреляция слабой степени между скоростью роста и возрастом начала терапии ($r = -0,227$).

Не выявлено достоверных различий в скорости роста у пациентов с изолированным ГГ и МНГА ($p = 0,427$).

3.3.4 Динамика суммарного объема тестикул по данным УЗИ

Динамика изменений суммарного объема яичек на разных этапах лечения показана на рисунке 49.

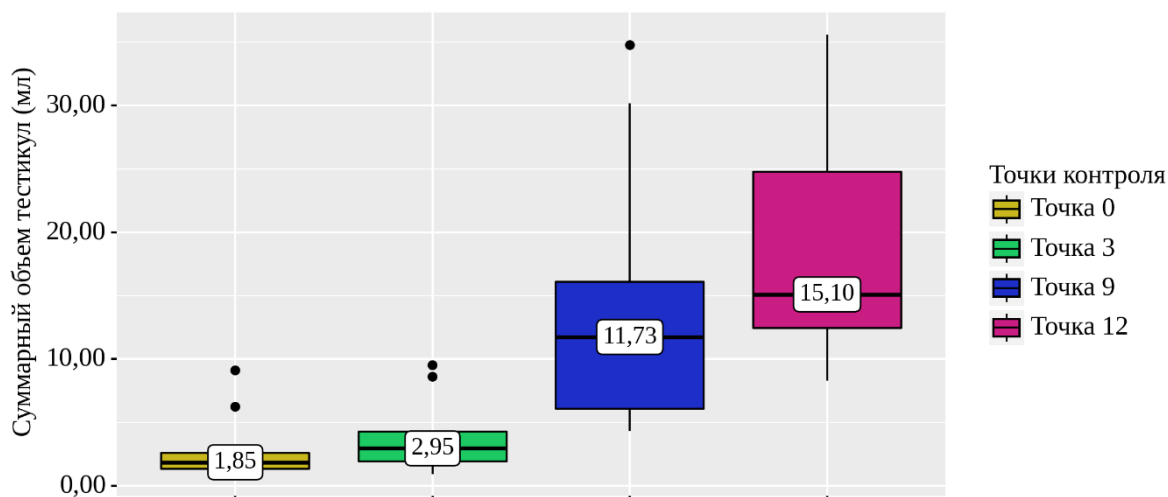


Рисунок 49 – Суммарный объем тестикул на различных этапах лечения

Как видно из рисунка 49, суммарный объем тестикул по данным УЗИ в точке 3 составил 2,95 мл [1,9-4,28], что соответствует началу пубертата; в точке 9 - 11,73 [6,06-16,09] мл; в точке 12 - 15,11 [12,43-24,77] мл, что соответствует IV стадии пубертата по Tanner [97]. Анализ индивидуальных показателей на протяжении лечения выявил статистически значимое увеличение суммарного УС-объема тестикул у каждого пациента ($p < 0,001$).

Была выявлена прямая заметная связь между суммарным УС-объемом тестикул в точках 9 и 0, 12 и 0 ($\rho = 0,697$, $0,571$ соответственно). Отмечалась обратная корреляция слабой степени между суммарным УС-объемом тестикул в точках 9, 12 и возрастом начала лечения ($\rho = -0,164$, $r = -0,107$ соответственно). Выявлена обратная связь между исходным уровнем АМГ и суммарным УС-объемом тестикул: слабая – в точке 9 ($\rho = -0,139$), заметная ($r = -0,509$) – в точке 12.

Статистически значимых различий суммарного УС-объема яичек в точках 9, 12 между пациентами с изолированным ГГ и МНГА выявлено не было ($p = 0,245$ и $0,827$ соответственно)

3.3.5 Изменения уровней тестостерона, ингибина В, АМГ, ГСПГ

Динамика уровня сывороточного Т на фоне лечения представлена на рисунке 50.

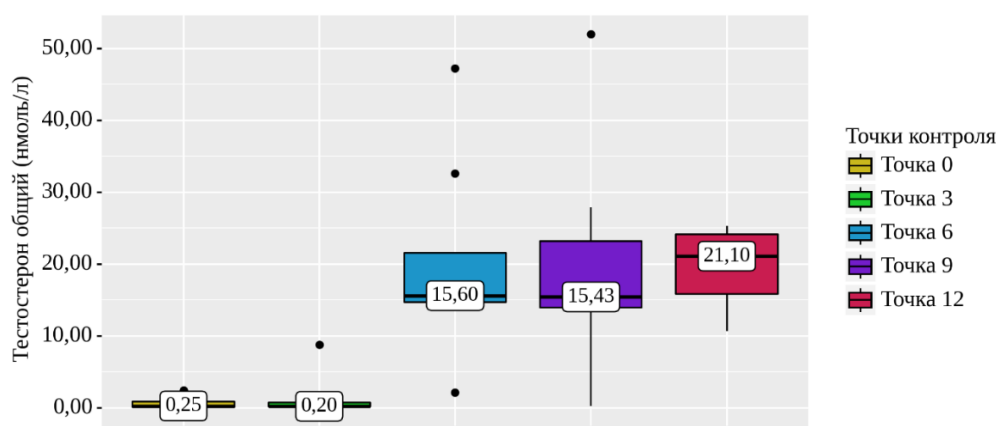


Рисунок 50 – Изменения уровня сывороточного тестостерона на различных этапах лечения

Как видно из рисунка 50, медианный уровень Т в точке 3 составил $0,2 [0,15-0,75]$ нмоль/л и оставался допубертатным. В точках 6, 9 и 12 концентрация Т была $15,6 [14,73-21,57]$ нмоль/л, $15,43 [13,95-23,17]$ нмоль/л и $21,1 [15,85-24,1]$ нмоль/л соответственно, что совпадало со значениями, характерными для стадии IV–V пубертата по Tanner [4]. Анализ индивидуальных лабораторных изменений на протяжении лечения показал статистически значимое повышение уровня Т у каждого пациента ($p < 0,001$).

Установлена прямая заметная связь между уровнями Т и суммарным УС-объемом тестикул на всех этапах лечения ($p = 0,611$). Выявлена обратная заметная

связь между уровнями Т в точке 12 и возрастом начала терапии ($r=-0,546$). Установлена прямая связь между исходным Т и Т на лечении: в точках 0 и 3 – слабая, 0 и 12 – умеренная ($p=0,290$ и $0,331$ соответственно).

Статистически значимых различий уровня Т в точках 6, 9, 12 между пациентами с изолированным ГГ и МНГА выявлено не было ($p = 0,867, 0,705$ и $0,952$ соответственно).

Динамика концентраций ингибина В на разных этапах лечения представлена на рисунке 51.

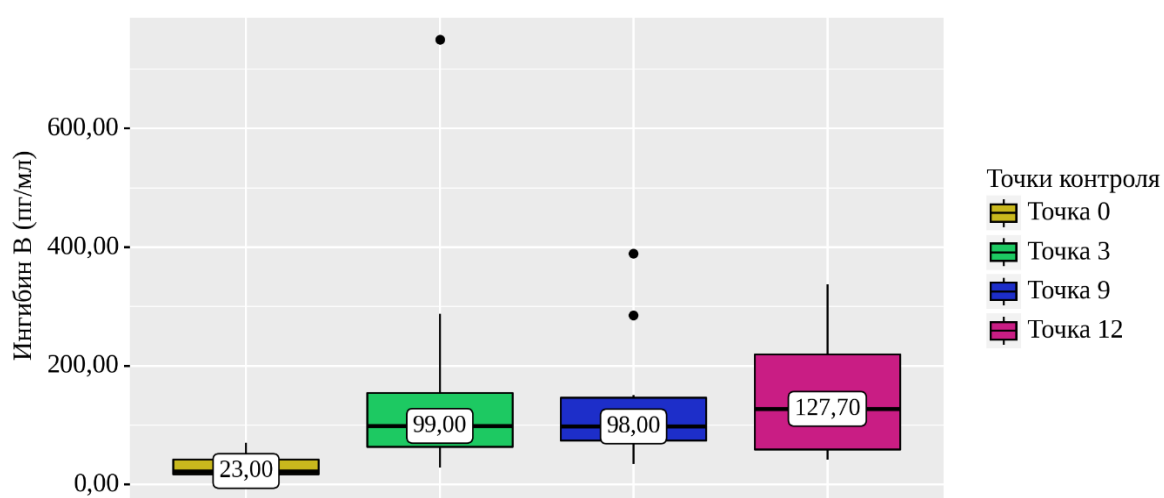


Рисунок 51 – Изменения уровня ингибина В на различных этапах лечения

Как видно из рисунка 51, медианная концентрация ингибина В в точках 3 и 9 составила 99,0 [63,5-154,65] пг/мл и 98,0 [73,95-146,6] пг/мл соответственно, что совпадало со значениями, характерными для начала пубертата. В точке 12 медианная концентрация ингибина В была 127,7 [58,75-219,75] пг/мл и соответствовала III–IV стадии полового созревания [41]. Анализ индивидуальных изменений уровней ингибина В на протяжении лечения показал статистически значимое повышение показателя ($p=0,007$).

Была установлена прямая заметная связь уровней ингибина В и суммарного объема тестикул на всех этапах лечения ($p=0,673$). Не установлено связи между уровнем ингибина В в точках 9, 12 и возрастом начала лечения ($p=-0,005$ и $p=-$

0,036 соответственно). Выявлена прямая связь между концентрацией ингибина В исходной и на лечении: в точке 3 – заметная ($p=0,537$), в точках 9,12 – умеренная ($p=0,369$ и $0,487$ соответственно).

Не выявлено достоверных различий между уровнями ингибина В в точках 9 и 12 у пациентов с изолированным ГГ и МНГА ($p=0,055$ и $0,066$ соответственно).

Динамика уровня АМГ в ходе лечения показана на рисунке 52.

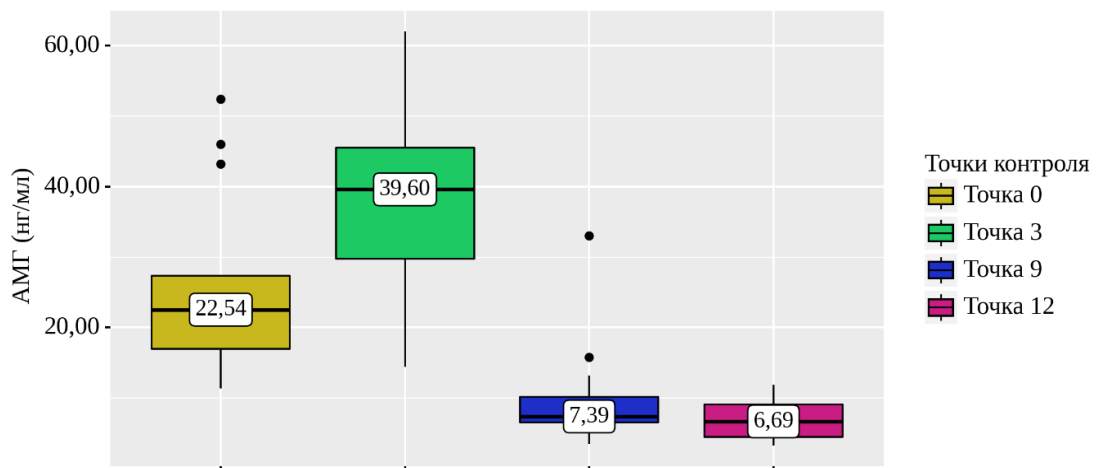


Рисунок 52 – Изменения уровня АМГ на различных этапах лечения

Как видно из рисунка 52, медианный уровень АМГ в точке 3 составил 39,6 [29,79-45,48] нг/мл, был ниже допубертатных, но выше пубертатных значений. В точке 9 медианная концентрация АМГ была 7,39 [6,53-10,16] нг/мл и соответствовала III–V стадии полового развития по Tanner. В точке 12 медианное содержание АМГ составило 6,69 [4,5-9,13] нг/мл и соответствовало IV–V стадии полового развития по Tanner [86]. Анализ индивидуальных изменений уровня АМГ на протяжении лечения показал статистически значимое изменение показателя ($p<0,001$).

Выявлена прямая связь между уровнем АМГ и возрастом начала лечения: в точке 9 умеренной степени ($p=0,452$), 12 – слабой ($r=0,104$). Установлена прямая связь между уровнем АМГ исходным и на лечении: умеренная в точке 3 ($p=0,300$), высокая – 12 ($r=0,703$).

Не выявлено статистически значимых различий между уровнем АМГ в точках 9, 12 у пациентов с изолированным ГГ и МНГА ($p=0,450$ и $0,378$ соответственно).

Для определения отношения АМГ/Т конвертировали концентрации Т на протяжении лечения в нг/мл. Динамика отношения АМГ/Т на фоне лечения представлена на рисунке 53.

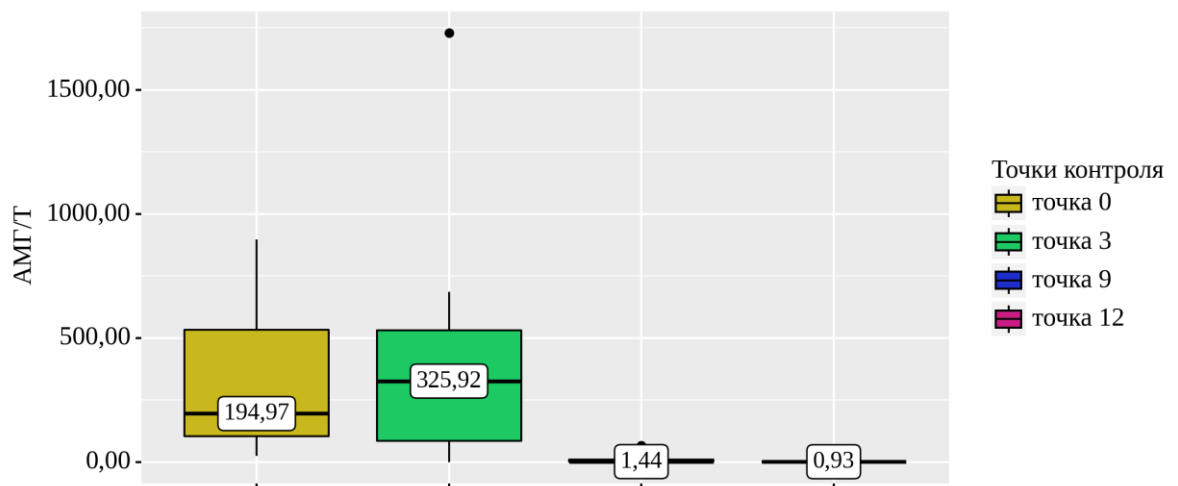


Рисунок 53 – Отношение АМГ/тестостерон на различных этапах лечения

Как видно из рисунка 53, медианное отношение АМГ/Т в точке 3, 9 и 12 составило 325,92 [85,72-531,69], 1,44 [0,8-10,31] и 0,93 [0,77-1,23] соответственно. Анализ индивидуальных изменений отношения АМГ/Т на протяжении лечения показал статистически значимое снижение данного показателя ($p=0,043$).

Выявлена обратная заметная связь между суммарным УС-объемом яичек и отношением АМГ/Т на всех этапах лечения ($\rho=-0,537$). Выявлена прямая слабая связь между показателем АМГ/Т, исходным и в конце лечения ($\rho=0,143$).

Не было выявлено статистически значимых различий АМГ/Т у пациентов с изолированным ГГ и МНГА в конце лечения ($p=0,564$).

Динамика отношения Ингибин В/АМГ на фоне лечения представлена на рисунке 54.

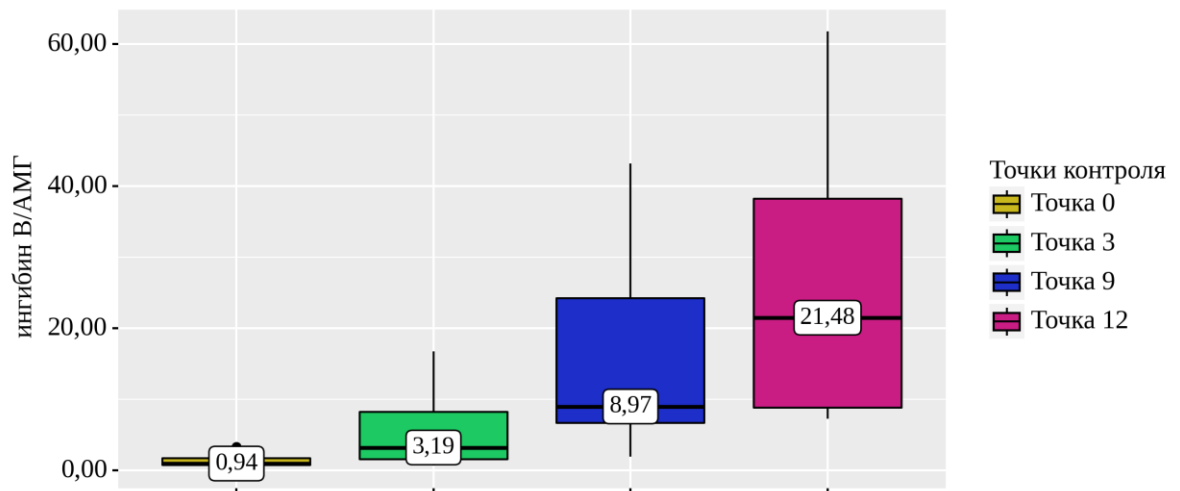


Рисунок 54 – Изменения отношения ингибин В/АМГ на различных этапах лечения

Как видно из рисунка 54, медианное отношение ингибин В/АМГ в точке 3 составило 3,19 [1,51-8,23], в точках 9 и 12 – 8,97 [6,64-24,20] и 21,48 [8,83-38,25] соответственно. Анализ индивидуальных изменений ингибин В/АМГ на протяжении лечения показал статистически значимое изменение отношения ($p < 0,001$).

Установлена обратная связь ингибин В/АМГ с возрастом начала лечения: слабая – в точке 9, умеренная – в точке 12 ($r = -0,279$ и $-0,471$ соответственно). Не выявлено связи между отношением ингибин В/АМГ в точке 3 и возрастом начала лечения ($r = -0,018$). Обнаружена прямая высокая связь между суммарным УС-объемом тестикул и отношением ингибин В/АМГ на протяжении лечения ($p = 0,798$).

Значения ингибин В/АМГ в конце лечения статистически значимо не различались у пациентов с изолированным ГГ и МНГА ($p = 0,180$).

Динамика уровня ГСПГ на фоне лечения представлена на рисунке 55.

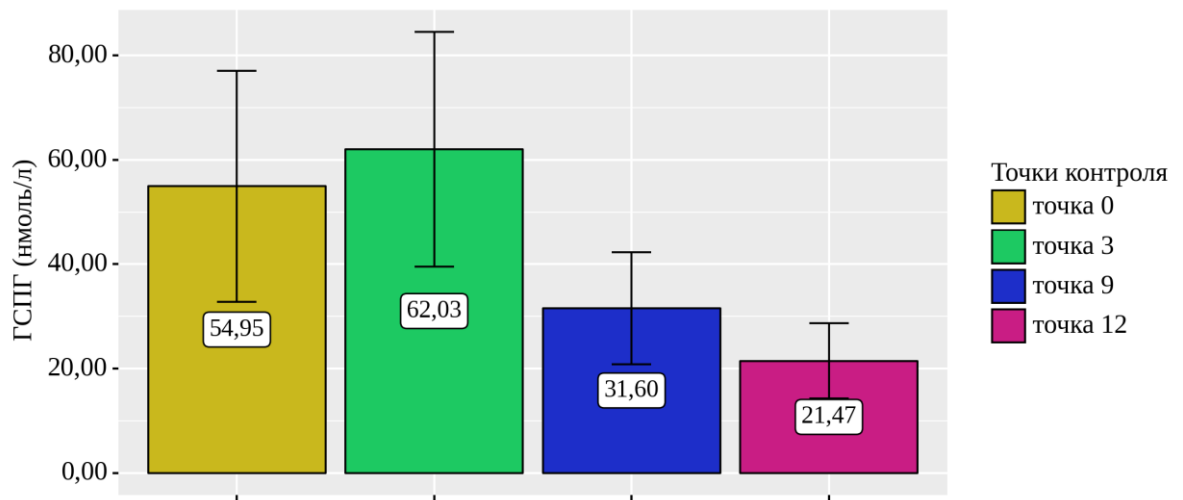


Рисунок 55 – Изменение уровня ГСПГ на различных этапах лечения

Как видно из рисунка 55, средний уровень ГСПГ в точке 3 составил $62,03 \pm 29,26$ нмоль/л, в точках 9 и 12 - $31,6 \pm 15,00$ нмоль/л и $21,47 \pm 14,24$ нмоль/л соответственно, что совпадало с пубертатными значениями (II-IV стадия по Tanner) [1]. Анализ индивидуальных лабораторных изменений на протяжении лечения показал статистически значимое снижение уровня ГСПГ ($p=0,024$).

Выявлена обратная заметная связь между уровнем ГСПГ и суммарным УС-объемом яичек на всех этапах лечения ($\rho=-0,588$). Установлена прямая связь между возрастом начала терапии и уровнем ГСПГ: слабая - в точке 9 и умеренная – в точке 12 ($r=0,220$ и $0,331$ соответственно).

Не выявлено достоверных различий в уровнях ГСПГ в конце лечения у пациентов с изолированным ГГ и МНГА ($p=0,355$).

На всех этапах лечения установлена обратная заметная связь между уровнями Т и АМГ ($\rho=-0,640$), прямая слабая связь – Т и ингибина В ($\rho=0,228$). Выявлена обратная заметная связь между уровнями Т и ГСПГ на всех этапах лечения ($\rho=-0,653$). Отмечалась слабая обратная связь между концентрациями Т и ЛГ на протяжении лечения ($\rho=-0,298$). Установлена прямая заметная связь отношения ингибин В/АМГ и уровня Т на всех этапах лечения ($\rho=0,505$).

3.3.6 Изменения уровней ЛГ, ФСГ, эстрадиола

Динамика уровня ЛГ на различных этапах лечения представлена на рисунке 56.

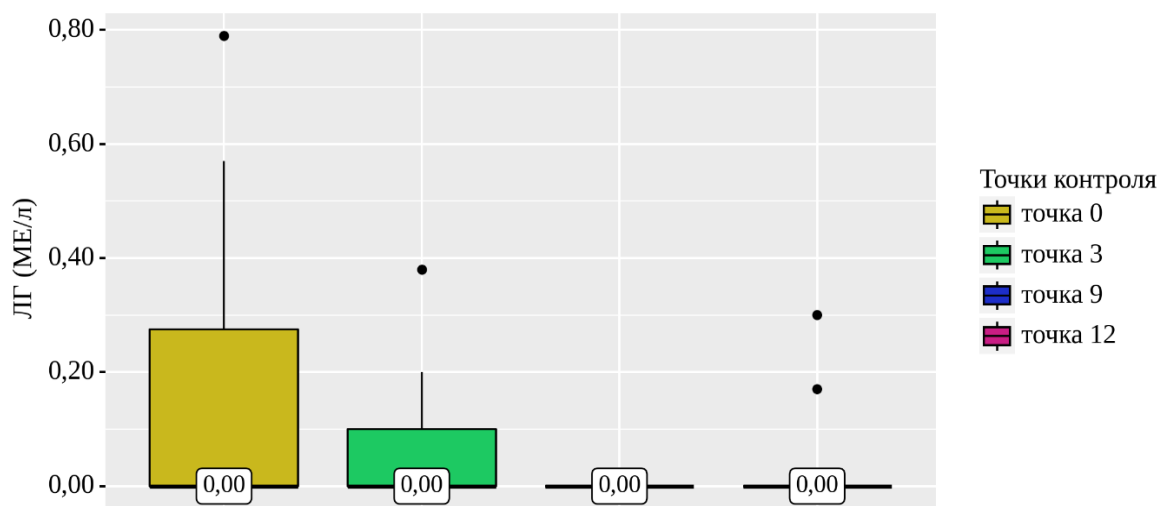


Рисунок 56 – Изменения уровня ЛГ на различных этапах лечения

Как видно из рисунка 56, на фоне лечения медианный уровень ЛГ составил 0,00 [0,00-0,10] и был ниже пубертатного [4]. Анализ индивидуальных уровней ЛГ на протяжении лечения не выявил статистически значимых изменений показателя ($p=0,145$).

Динамика уровня ФСГ на различных этапах лечения представлена на рисунке 57.

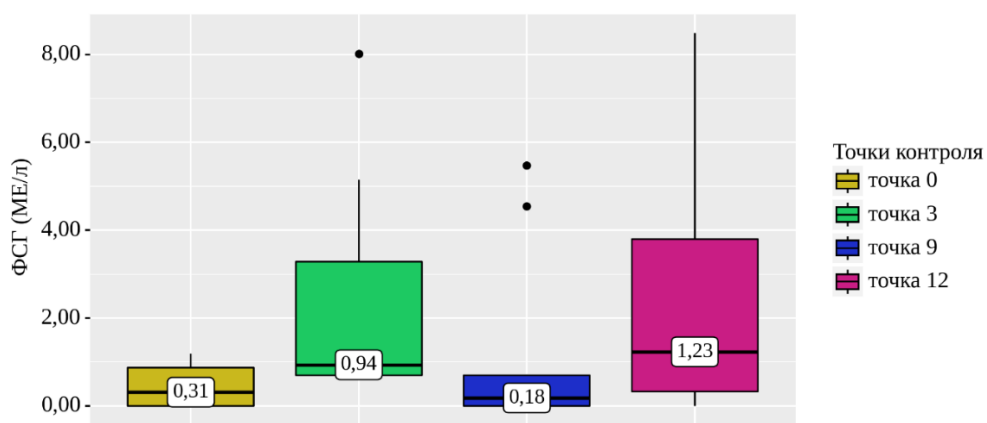


Рисунок 57 – Изменения уровня ФСГ на различных этапах лечения

Как видно из рисунка 57, медианная концентрация ФСГ в точке 3 составила 0,94 [0,69-3,28] МЕ/л, в точке 9—0,18 [0,00-0,70] МЕ/л, в точке 12—1,23 [0,33-3,8]. Анализ индивидуальных уровней ФСГ на протяжении лечения не выявил статистически значимых изменений показателя ($p=0,059$).

Динамика уровня эстрадиола на различных этапах лечения представлена на рисунке 58.

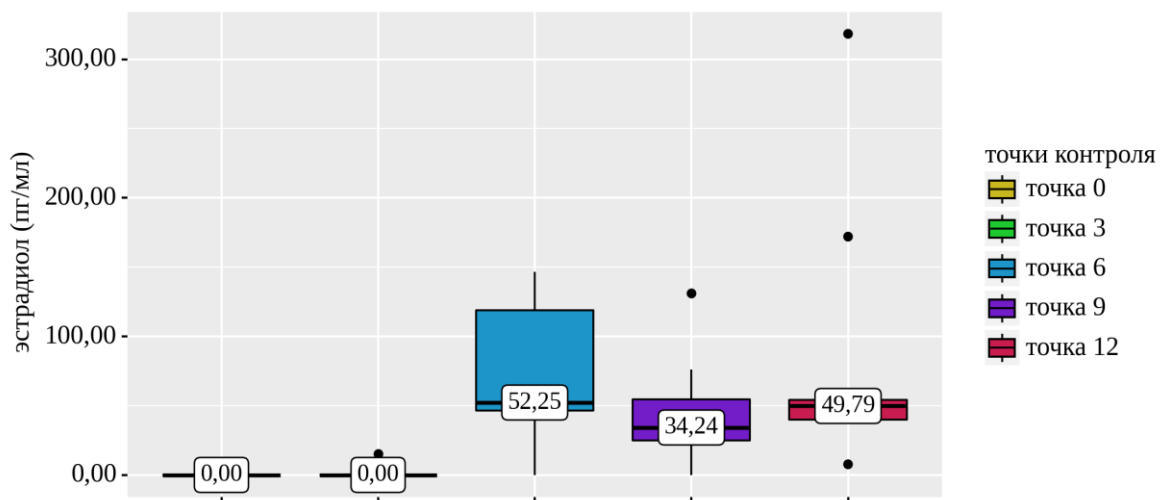


Рисунок 58 – Изменения уровня эстрадиола на всех этапах лечения

Как видно из рисунка 58, медианный уровень эстрадиола в точке 3 составил 0,00 [0,00-0,00]. В точках 6, 9 и 12 медианная концентрация эстрадиола была 52,25 [46,42-118,72] пг/мл, 34,24 [24,98-54,64] пг/мл и 49,79 [39,8-54,3] пг/мл соответственно и достигла пубертатных значений или даже превышала их [4]. Анализ индивидуальных лабораторных изменений на протяжении лечения выявил статистически значимые изменения уровня эстрадиола ($p=0,001$).

Установлена прямая высокая связь между концентрациями эстрадиола и уровнями Т на всех этапах лечения ($p=0,775$). Значения уровня эстрадиола в конце лечения статистически значимо не различались у пациентов с изолированным ГГ и МНГА ($p=0,883$).

Клинический случай успешной терапии идиопатического гипогонадотропного гипогонадизма у пациента 16 лет рекомбинантным ФСГ и хорионическим гонадотропином.

Пациент И., 1999 года рождения, проживающий в Санкт-Петербурге, обратился к эндокринологу в возрасте 16 лет с жалобами на задержку полового развития и избыточную массу тела. Известно, что мальчик от 2 беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания в 16 недель, хронического пиелонефрита, 2 срочных родов. Масса при рождении 3430 г, длина 52 см, оценка по Апгар 8/9 баллов. На первом году наблюдался неврологом с диагнозом перинатальная энцефалопатия, в 4 года – задержка речевого развития. Далее на диспансерном учете у специалистов не состоял. Аллергоанамнез спокойный. В анамнезе пациента отсутствовали указания на такие клинически значимые заболевания наружных половых органов как крипторхизм, орхит, эпидидимит, перекрут семенника, варикоцеле III степени. Отмечены избыточные прибавки в весе с возраста 6 лет, наличие ожирения у ближайших родственников. При осмотре пациент имел средний рост (179,4 см), пропорциональное телосложение, избыточную массу тела (ИМТ 26,4 кг/м²; +1,7 SD), II стадию лобкового оволосения, малые размеры тестикул (2–3 мл по Prader). Костный возраст соответствовал паспортному. При обследовании были выявлены низкие сывороточные уровни ЛГ (0,3 МЕ/л – базальный и 4,5 МЕ/л – стимулированный подкожным введением трипторелина), ФСГ (0,62 МЕ/л), Т (1,9 нмоль/л – базальный и 3,7 нмоль/л – на фоне ФПТЗ). Уровень ингибина В сыворотки (14 пг/мл) был заметно ниже нормы для II стадии по Tanner [41]. Концентрация АМГ (11,63 нг/мл) была ниже допубертатных значений (72,3±38,5 нг/мл) [86], что объясняется недостаточной стимуляцией ФСГ клеток Сертоли [76]. Отношение АМГ/Т составило 25,13, ингибин В/АМГ – 1,20, что согласуется с диагнозом ГГ по литературным данным и результатам нашего исследования [38]. Нормальные

для II стадии по Tanner концентрации ГСПГ (17,1 нмоль/л) [1] и эстрадиола (22,55 пг/л) [4] не противоречили диагнозу ГГ. Кариотип 46,XY, нормальный мужской. По данным УЗИ, оба яичка в мошонке, нормальной структуры, суммарный объем 2,52 мл. При МРТ головного мозга исключили опухоль гипоталамо-гипофизарной области. МГИ (панель «Гипогонадизм») не выявило патогенных вариантов в исследованных генах. ND составила 49,82, что наряду с отношением ингибин В/АМГ, а также стимулированными уровнями ЛГ и Т позволило диагностировать идиопатический ГГ.

С пациентом и его законными представителями (родителями) было подписано информированное согласие на проведение комбинированной терапии гонадотропинами.

На фоне лечения рФСГ в дозе 150 МЕ 3 раза в неделю через 3 месяца (точка 3) суммарный УС-объем тестикул составил 3,05 мл и соответствовал II стадии по Tanner [97]. Концентрации гонадотропинов и Т оставались низкими: ЛГ – 0,2 МЕ/л, ФСГ – 0,92 МЕ/л, Т – 1,1 нмоль/л. Уровень ингибина В (39 пг/мл) увеличился более, чем в 2,5 раза, но не достиг пубертатных значений [41]. Концентрация АМГ (28,57 нг/мл) за счет стимуляции ФСГ увеличилась в 2,5 раза по сравнению с исходной и стала допубертатной [86]. Отношение АМГ/Т составило 89,87, ингибин В/АМГ – 1,37, что по-прежнему соответствовало понятию ГГ [38]. Содержание эстрадиола (19,02 пг/л) и ГСПГ (21,6 нмоль/л) не изменилось и оставалось в пределах нормальных значений для II стадии по Tanner [1, 4]. Через 6 месяцев продолжающейся терапии рФСГ в прежней дозе и 3 месяца терапии ХГ в дозе 1000 МЕ 2 раза в неделю (точка 6) уровень Т (16,37 нмоль/л) достиг значений, характерных для IV стадии по Tanner, а эстрадиола (52,25 пг/мл) – превысил таковые [4]. Ввиду отсутствия клинически значимых проявлений гиперэстрогемии дозу ХГ не уменьшали, лечение рФСГ и ХГ было продолжено в соответствии с протоколом. Через 9 месяцев лечения (точка 9) ИМТ пациента превысил 2 SD, (31,5 кг/м²; +2.76 SD), что соответствовало диагнозу ожирения. Поскольку пациент имел ранее избыточную массу тела и отягощенную

наследственность, ожирение расценено как конституциональное, не связанное непосредственно с проводимой терапией. С пациентом был проведен тренинг по питанию и физическим нагрузкам. На фоне лечения отмечалось прогрессирование лобкового оволосения до V стадии по Tanner, появление и распространение оволосения на лице и груди. Суммарный УС-объем яичек увеличился до 11,67 мл, что соответствовало III стадии по Tanner [97]; выявленное сперматоцеле слева было расценено как клинически незначимое (при совместном осмотре с урологом), связь с препаратами представлялась сомнительной. Концентрация Т повысилась еще более (23,53 нмоль/л) и достигла V стадии по Tanner [4], в то время как уровень АМГ снизился до 7,45 нг/мл и соответствовал III–V стадии по Tanner [86]. Содержание ингибина В (39 пг/мл) не изменилось по сравнению с точкой 3 и оставалось допубертатным [41]. Отношение АМГ/Т составило 0,96, резко уменьшилось по сравнению с точкой 3 и свидетельствовало, по литературным данным, о возможности сперматогенеза [38]. Отношение ингибин В/АМГ повысилось до 5,88 по сравнению с точкой 3 и превысило значения, характерные для ГГ. Уровень ГСПГ (16,6 нмоль/л) вновь соответствовал возрастной норме. Уровень эстрадиола (76,13 пг/мл) увеличился по сравнению с точками 3 и 6 параллельно возросшей концентрации Т и превысил нормальное содержание эстрадиола для V стадии по Tanner [4]. Это, вероятно, связано с активностью ароматазы, обусловленной, в том числе, конституциональным ожирением [99, 161]. Уровень ЛГ оставался низким (<0,2 МЕ/л), что дополнительно свидетельствует о стойком снижении функции гонадотрофов. Низкая концентрация ФСГ (0,72 МЕ/л) при наличии указанных выше показателей эффективности терапии противоречит мнению J. Rohayem (2017) о возможности использования ФСГ как маркера комплаентности [140].

Через год после начала лечения (точка 12) ИМТ составил 25,8 (+1,39 SD), уменьшился по сравнению с точкой 9 до понятия «избыточной массы тела». Суммарный УС-объем яичек составил 13,05 мл и соответствовал нижнему пределу нормальных возрастных значений или III–IV стадии по Tanner [97].

Концентрация Т (25,2 нмоль/л) оставалась на уровне, характерном для V стадии пубертата по Tanner [4]. Уровень ингибина В (49 нг/мл) умеренно повысился по сравнению с точкой 9, но оставался допубертатным [41]. Концентрация АМГ (6,76 нг/мл) оставалась соответствующей III–V стадии по Tanner [86]. Отношение АМГ/Т (0,93) не изменилось по сравнению с точкой 9, ингибин В/АМГ (7,25) – незначительно увеличилось. Уровень ГСПГ (12,3 нмоль/л) незначительно снизился по сравнению с точкой 9 и продолжал оставаться нормальным [1]. Уровень эстрадиола (39,8 пг/мл) значительно снизился по сравнению с точкой 9 и достиг верхнего предела нормальных значений для V стадии по Tanner. Концентрации ЛГ, ФСГ оставались низкими (<0,2 и 0,98 МЕ/л соответственно) [4].

Таким образом, комбинированная терапия рФСГ и ХГ (начинающаяся с введения рФСГ в первые 3 месяца) в течение 12 месяцев привела к индукции пубертата: увеличению УС-объема тестикул, повышению концентрации Т и снижению уровня АМГ до пубертатных значений. Отношение АМГ/Т после 9-12 месяцев лечения достигло значений, ассоциирующихся со сперматогенезом по данным биопсии семенников (M. Alfano, 2017) [38]. В то же время концентрация ингибина В не достигла пубертатного уровня, хотя и увеличилась в 3,5 раза по сравнению с исходной. Это свидетельствует о целесообразности более длительной терапии. Возникающие в процессе лечения нежелательные явления были клинически незначимыми, не имели связи с используемыми препаратами и не препятствовали продолжению терапии.

3.3.7 Оценка безопасности терапии

У 3 пациентов концентрации эстрадиола превышали пубертатные значения, что не сопровождалось гинекомастией и не требовало коррекции дозы ХГ.

Реакций гиперчувствительности к препаратам рФСГ и ХГ не регистрировали.

У 2 из 4 пациентов с МНГА вследствие краниофарингеомы выявили продолженный рост опухоли сразу по завершении лечения.

Клинический случай рецидива частично инактивированной краниофарингеомы у пациента с гипогонадотропным гипогонадизмом в структуре множественной недостаточности гормонов аденогипофиза на фоне комбинированной терапии рекомбинантным ФСГ и хорионическим гонадотропином человека.

Мальчик Е., 2001 года рождения, родился от физиологической беременности, 1 срочных родов. Масса тела при рождении 3950 г, рост 55 см. Ранний анамнез без особенностей. Впервые обследован в возрасте 4 лет 10 месяцев по поводу головных болей. В ходе нейросонографического исследования заподозрено образование хиазмально-селлярной области, подтвержденное при МРТ. Проведена костно-пластическая трепанация черепа, образование удалено через правосторонний субфронтальный доступ. Полученное гистологическое заключение свидетельствовало об адамантиномоподобной краниофарингеоме. После хирургического лечения пациент постоянно наблюдался нейрохирургом и офтальмологом: частичная атрофия зрительного нерва справа, гемианопсия справа. Через 3 месяца после хирургического лечения опухоли пациенту был

диагностирован пангипопитуитаризм с дефицитом ГР, ТТГ, АКТГ, антидиуретического гормона, в связи с чем ребенок постоянно наблюдался детским эндокринологом и получал заместительную терапию гидрокотизоном, левотироксином натрия и десмопрессином. В возрасте 6 лет после консультации нейрохирурга в терапию добавлен рекомбинантный ГР. Адекватность заместительной терапии подтверждалась удовлетворительными самочувствием и темпами роста, а также лабораторными данными (нормальными уровнями ИФР-1, Т₄св, кортизола, количеством и относительной плотностью мочи).

В 14 лет 11 месяцев юноша госпитализирован в эндокринное отделение с жалобами на отсутствие признаков полового созревания. В семейном анамнезе отсутствовали указания на задержку пубертата у высокорослых родителей (расчетный рост по росту родителей – 191 ± 10 см). Рост пациента составил 186.2 см (+2.2 SD), что позволяет говорить о высокорослости умеренной степени. ИМТ соответствовал полу и возрасту. Половое развитие по Tanner GHAIP. Суммарный объем тестикул 5–6 мл по Prader и 4,6 мл по УЗИ соответствовал I–II стадии по Tanner [97]. Недостаточность ГР, ТТГ и АКТГ была компенсирована по данным лабораторных исследований: нормальные уровни ИФР-1, свободного Т₄ и кортизола. Выявлены низкие сывороточные уровни ЛГ (базальный 0,09 МЕ/л и стимулированный 0,28 МЕ/л), ФСГ (0,29 МЕ/л), Т (0 нмоль/л), ингибина В (18 пг/мл). Концентрация АМГ (21,69 нг/мл) была выше возрастной нормы и соответствовала II стадии по Tanner [86]. Отношение АМГ/Т было повышено (750,47), ингибинВ/АМГ – снижено (0,83), что согласуется с диагнозом ГГ по литературным данным и результатам нашего исследования [38]. Концентрация ГСПГ (117 нмоль/л) превышала возрастную норму в 2 раза, соответствовала допубертатной [1]. Содержание эстрадиола в крови было ниже уровня определения. Рассчитанная ND составила 87,35, что соответствует диагнозу ГГ. Таким образом, пациенту был диагностирован ГГ в структуре МНГА вследствие краниофарингеомы и ее лечения.

С пациентом и его законными представителями (родителями) было подписано информированное согласие на проведение комбинированной терапии гонадотропинами.

На фоне лечения рФСГ в дозе 150 МЕ 3 раза в неделю через 3 месяца (точка 3) суммарный УС-объем тестикул увеличился до 8,6 мл и соответствовал II–III стадии по Tanner [97]. Концентрации гонадотропинов и Т оставались низкими: ЛГ – 0 МЕ/л, ФСГ – 0,92 МЕ/л, Т – 0,1 нмоль/л. Уровень ингибина В увеличился в 16 раз (288 пг/мл) и достиг пубертатных значений [41]. Концентрация АМГ (50 нг/мл) увеличилась в 2 раза по сравнению с исходной за счет стимуляции ФСГ и, по-прежнему, соответствовала II стадии по Tanner [86]. Отношение АМГ/Т оставалось резко повышенным (1730) за счет отсутствия динамики уровня Т. Отношение ингибин В/АМГ (5,76) превысило характерные, по нашим данным, значения для ГГ. Содержание эстрадиола не изменилось по сравнению с исходным, а ГСПГ (80,2 пмоль/л) снизилось и соответствовало II стадии по Tanner [1]. Через 6 месяцев продолжающейся терапии рФСГ в прежней дозе и 3 месяца терапии ХГ в дозе 1000 МЕ 2 раза в неделю (точка 6) уровень Т (14,8 нмоль/л) достиг значений, характерных для IV стадии по Tanner, а эстрадиола (42,68 пг/мл) – превышал таковые [4]. Ввиду отсутствия клинически значимых проявлений гиперэстрогении дозу ХГ не уменьшали, лечение рФСГ и ХГ было продолжено в соответствии с протоколом. Через 9 месяцев лечения (точка 9) рост пациента составил 189,1 см (+1,97 SD), скорость роста составила 3,86 см/год и была ниже пубертатной [34]. На фоне лечения отмечалось прогрессирование лобкового оволосения до III–IV стадии по Tanner. Суммарный УС-объем тестикул увеличился более чем в 3 раза и составил 30,2 мл (V стадия по Tanner) [97]. Концентрации Т (15,9 нмоль/л) и ингибина В (285 пг/мл) не изменились по сравнению с точками 6 и 3 соответственно, уровень АМГ снизился до 9,13 нг/мл (IV–V стадия по Tanner) [86]. Отношение АМГ/Т (1,99) резко снизилось по сравнению с точкой 3, хотя и не достигло значений, свидетельствующих о сперматогенезе [38]. Отношение ингибин В/АМГ повысилось еще более и

составило 31,22. Уровень ГСПГ снизился до 31,4 нмоль/л и соответствовал III–V стадии по Tanner [1]. Уровень эстрадиола (47,58 пг/мл) не изменился по сравнению с точкой 6, превышал нормальные значения для IV–V стадии по Tanner и, по-прежнему, не требовал коррекции лечения ввиду отсутствия гинекомастии [4]. Уровни ЛГ (0 МЕ/л) и ФСГ (0 МЕ/л) продолжали оставаться низкими.

Через год после начала лечения (точка 12) суммарный УС-объем тестикул составил 35,6 мл и соответствовал V стадии по Tanner [97]. Концентрация Т оставалась нормальной для IV–V стадии по Tanner [4]. Уровень ингибина В (267 пг/мл) незначительно снизился по сравнению с точкой 9, соответствуя IV–V стадии по Tanner [41]. Концентрация АМГ (9,13 нг/мл) не изменилась по сравнению с точкой 9 и оставалась на уровне IV–V стадии по Tanner [86]. Уровни ГСПГ (31,4 нмоль/л) и эстрадиола (47,58 пг/мл) не изменились по сравнению с точкой 9. Отношения АМГ/Т (1,99) и ингибин В/АМГ (29,24) были такими же как в точке 9. Концентрации ЛГ (0 МЕ/л) и ФСГ (0 МЕ/л) оставались низкими.

Вскоре после оценки в точке 12 пациент пожаловался на головные боли, которые не купировались приемом нестероидных противовоспалительных средств. В связи с этим мальчик был консультирован неврологом, рекомендовано проведение МРТ головного мозга и хиазмально-селлярной области с контрастированием. При МРТ выявлен рецидив образования с эндо- и супраселлярным ростом, консультирован нейрохирургом – рекомендовано хирургическое лечение, выполнена трансфеноидальное эндоскопическое удаление краниофарингеомы.

Таким образом, комбинированная терапия гонадотропинами в течение 12 месяцев привела к индукции пубертата: увеличению УС-объема тестикул, повышению концентраций Т, ингибина В и снижению уровня АМГ до пубертатных значений. В то же время, у пациента зафиксирован рецидив предварительно частично инактивированной краниофарингеомы; связь с лечением расценена как вероятная. Возможно, экспрессия рецепторов ФСГ на

клетках сосудов опухолей теоретически способна повышать риск рецидива кранифарингеомы на фоне терапии рФСГ [128].

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с ГГ и КЗПР, сопоставимых по возрасту, имелись достоверно различные показатели линейного роста ($p=0,009$), однако некоторые исследователи (Бржезинская Л.Б. и соавторы, 2017, Т. Varimo и соавторы, 2017), напротив, не выявили различий между показателями роста у пациентов с ГГ и КЗПР [5, 165]. Высокорослость отмечалась только у юношей с ГГ (23,8%) и не встречалась при КЗПР, что согласуется с данными М. М. Martin и А. L. A. Martin (2005) [115]. Таким образом, по нашему мнению, наличие высокорослости позволяет заподозрить ГГ у юношей с синдром задержки пубертата на стадии физикального обследования.

Суммарный объем тестикул у юношей с ГГ был достоверно меньше, чем при КЗПР ($p=0,023$), что согласуется с данными большинства исследователей [5, 115, 147, 157, 165]. Более того, Т. Varimo (2017) считает суммарный объем тестикул одним из наиболее ценных дифференциально-диагностических критериев постоянной или временной гипогонадотропной гипофункции гонад у мальчиков [165]. Напротив, J. Rohayem и соавторы (2015), R. Coutant и соавторы (2010) не выявляют различий между объемом тестикул у пациентов с ГГ и КЗПР [63, 139].

Микрогенитализм и двусторонний крипторхизм наблюдались у 36,8% пациентов с ГГ (что согласуется с данными Soo-Hyun Kim, 2015) и не встречались при КЗПР [104]. Это позволяет считать подобные генитальные аномалии клинико-анамнестическими факторами риска ГГ. Т. Varimo и соавторы (2017), М. Saleem и соавторы (2023) также отмечают бóльшую частоту крипторхизма и микрогенитализма у пациентов с ГГ, чем у юношей с КЗПР [141, 165].

Гипо/аносмию наблюдали в 10% случаев ГГ, в то время как при КЗПР данный симптом не встречался. Таким образом, нарушение обоняния у пациента с синдромом задержки пубертата делает диагноз ГГ высоковероятным.

Согласно нашим данным, пациенты с ГГ и КЗПР достоверно не различались по ИМТ, костному возрасту, отношению костного возраста к паспортному. Аналогичные результаты получены отечественными авторами (Латышев О.Ю. и соавторы, 2019), в то время как у зарубежных исследователей данные по ИМТ оказались различными: Т. Varimo и соавторы (2017), М. М. Martin, А. L. A. Martin (2005) определили ИМТ более высоким при ГГ, а J. Rohayem и соавторы (2015) – КЗПР [12, 115, 139, 165].

Кроме того, мы не выявили достоверных различий в выраженности лобкового оволосения между группами пациентов с ГГ и КЗПР, что противоречит данным некоторых зарубежных авторов [115]. В большинстве доступных публикаций по дифференциальной диагностике ГГ и КЗПР данный параметр не учитывали [36, 81, 116].

Считавшийся ранее «золотым стандартом» дифференциальной диагностики тест с трипторелином, по мнению многих авторов сегодня не является надежным методом верификации ГГ [45, 54, 67, 142, 144, 158, 172]. По нашим данным, результаты теста с трипторелином из 30 пациентов с синдромом ЗПР у 12 были положительными, у 18 – отрицательными. Дальнейшее наблюдение за пациентами с положительным результатом теста позволило исключить ГГ. У трети пациентов с отрицательным тестом (вследствие биологической незрелости и инфантильности оси гипоталамус-гипофиз-гонады) развился спонтанный или индуцированный пубертат, позволивший диагностировать КЗПР. При ROC-анализе нами установлено, что пиковые значения ЛГ ≥ 6 МЕ/л позволяют диагностировать КЗПР с чувствительностью 83,3% и специфичностью 85,0%. В литературе имеются противоречивые данные о пороговом значении пика ЛГ в отношении КЗПР: у Латышева О. Ю. и соавторов (2019) – $\geq 3,5$ МЕ/л (со 100% чувствительностью и специфичностью), в федеральных клинических

рекомендациях «Гипогонадизм у детей и подростков» (2014) – >10 МЕ/л [12, 30]. Также с помощью ROC-анализа мы определили пороговые уровни стимулированного ЛГ $\leq 8,62$ МЕ/л, указывающие на ГГ с чувствительностью 95,0% и специфичностью 88,2%. Как видно, уровни стимулированного ЛГ ниже пороговых для ГГ и выше пороговых для КЗПР имеют зону пересечения («серую зону»), что снижает диагностическую ценность теста. В проекте клинических рекомендаций «Гипогонадизм у детей и подростков» (2021) предлагают диагностировать ГГ при пике ЛГ <5 МЕ/л, а КЗПР – >8 МЕ/л [10]. То есть, при максимальном стимулированном уровне ЛГ ≥ 5 , но ≤ 8 МЕ/л диагностика затруднительна. Близкие пороговые стимулированные уровни ЛГ в отношении ГГ (<5.3 МЕ/л) предложены G. Binder и соавторы (2014) [50].

Ценность тестов с ХГ, которые служат дополнительным способом оценки функционального состояния тестикул, многими авторами подвергается сомнению вследствие отсутствия единых протоколов проведения и интерпретации результатов. По нашим данным, положительный результат ФПТ1 наблюдали только у юношей с КЗПР, в то время как у всех подростков с ГГ уровень Т на ФПТ1 не превышал 3,5 нмоль/л. Следовательно, при положительной ФПТ1 у пациента с синдромом задержки пубертата можно диагностировать КЗПР, что согласуется с мнением Скорodka Л.М., Савченко О.Н (1984), Dunkel L. и соавторы (1985) [26, 73]. Среди юношей с КЗПР отрицательный результат ФПТ1 наблюдали у 19,2%, причем у 15,38% в сочетании с отрицательным результатом теста с трипторелином и задержкой темпов окостенения, что может быть связано с недостаточной чувствительностью гонадотрофов к ГнРГ и клеток Лейдига к ХГ вследствие биологической незрелости [73]. Установленный нами в ходе ROC-анализа пороговый уровень стимулированного Т (ФПТ1) 2,11 нмоль/л может повысить специфичность теста в отношении ГГ до 77,8%. Положительную ФПТ3 регистрировали у всех пациентов с КЗПР, у 78,26% пациентов с ГГ. Отрицательная ФПТ3 у пациентов с ГГ, по мнению L Dunkel (1985), может быть объяснена снижением способности гонад адекватно секретировать Т в ответ на

стимуляцию ХГ в условиях недостаточности предшествующего воздействия гонадотропинов [72]. Таким образом, отрицательный результат ФПТЗ при низких уровнях гонадотропных гормонов позволяет диагностировать ГГ. Отрицательная ФПТЗ сочеталась с отрицательным тестом с трипторелином во всех случаях, что согласуется с литературными данными [60, 83, 121, 161,]. Установленный нами пороговый стимулированный уровень $T \leq 5,84$ нмоль/л (ФПТЗ) в отношении ГГ способствует повышению специфичности теста до 80%. Более высокая стимулированная концентрация Т по сравнению с таковой в проекте клинических рекомендаций «Гипогонадизм у детей и подростков» (<3.6 нмоль/л) связана, вероятно, с использованием нами более высоких доз ХГ. Заметная корреляция ($r=0,686$) степени между стимулированным трипторелином уровнем ЛГ и стимулированным уровнем Т (ФПТЗ) позволяет применять более доступную в амбулаторных условиях трехдневную функциональную пробу тестикул для диагностики ГГ.

Помимо абсолютного стимулированного уровня Т, некоторые авторы предлагают оценивать ΔT в ходе ФПТ. Медианные значения ΔT (ФПТЗ) у пациентов с КЗПР в нашем исследовании (8,5 нмоль/л) близки к результатам (9 нмоль/л), полученным V. Degros и соавторы (2003) в ходе схожей по способу проведения ФПТ. Проведенный ROC-анализ позволил установить пороговые значения ΔT для ГГ: $\leq 0,913$ нмоль/л (чувствительность 66,7%, специфичность 88,9%) и $\leq 5,84$ нмоль/л (чувствительность 90,9%, специфичность 78,6%) в ходе ФПТ1 и ФПТЗ соответственно. Аналогичных результатов в доступной литературе не найдено.

Возможность использования базальных уровней ЛГ, ФСГ и Т для дифференциальной диагностики ГГ и КЗПР до настоящего времени дискуссионна. По нашим данным, базальные концентрации ЛГ, ФСГ, Т у пациентов с КЗПР были достоверно выше, чем у пациентов с ГГ ($p < 0,001$), ROC-анализ позволил установить наиболее чувствительные и специфичные пороговые уровни этих гормонов в отношении ГГ. Так, пороговый уровень ЛГ в отношении

ГГ, по нашим данным, составил $\leq 0,38$ МЕ/л, что не противоречит результатам G. Binder и соавторы (2014) ($< 0,3$ МЕ/л), А.М. Sequera и соавторы (2002) ($< 0,6$ МЕ/л) и проекту клинических рекомендаций «Гипогонадизм у детей и подростков» ($< 0,6$ МЕ/л) [10, 50, 150]. В то же время Латышев О. Ю. и соавторы (2019) указывают на уровень ЛГ $> 0,3$ МЕ/л как признак КЗПР [12]. Выявленная нами прямая умеренная корреляция между базальным уровнем ЛГ и ΔT в ходе ФПТ1 и ФПТ3 ($r=0,415$, $0,463$ соответственно) подтверждает диагностическую ценность определения ЛГ.

Данные о базальном уровне ФСГ как диагностическом критерии ГГ в литературе малочисленны или не расценивают этот показатель как самостоятельный. По нашим данным, пороговый уровень ФСГ в отношении ГГ составил $\leq 1,27$ МЕ/л (чувствительность 86,2%, специфичность 92,6%) и соответствовал предлагаемому в проекте клинических рекомендаций «Гипогонадизм у детей и подростков» ($< 1,2$ МЕ/л) [10]. Установленный А. М. Sequera и соавторы (2002) критический в отношении ГГ уровень ФСГ 2,5 МЕ/л имеет меньшую чувствительность (75%) [150]. По нашим данным, пороговый уровень ФСГ в отношении КЗПР составил $\geq 1,58$ МЕ/л (чувствительность 100%, специфичность 89,7%), что согласуется с данными R.P. Grinspon и соавторы (2016) (1,59 МЕ/л) [87]. Латышев О.Ю. и соавторы (2019) приводят значительно более низкую диагностическую базальную концентрацию $ФСГ \geq 0,5$ МЕ/л в отношении КЗПР [12]. Проект клинических рекомендаций «Гипогонадизм у детей и подростков» не указывает порогового содержания ФСГ для КЗПР [10].

Данные о базальном уровне Т как диагностическом критерии ГГ в литературе ограничены. По результатам нашего исследования, пороговый уровень Т в отношении ГГ составил $\leq 0,48$ нмоль/л, что значительно ниже значений, предлагаемых Европейским консенсусом и проектом клинических рекомендаций «Гипогонадизм у детей и подростков» (< 2 нмоль/л) [10, 51].

Пороговый уровень ингибина В в нашем исследовании составил 35 пг/мл, что близко к среднему между соответствующими показателями по данным ряда источников: 28.5 пг/мл (S. Trabado, 2014, J. Rohayem, 2015), 42 пг/мл (M. Hafez и соавторы, 2014), 30 пг/мл (European consensus statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism – pathogenesis, diagnosis and treatment, 2015) и совпадает с таковым [51, 89, 139, 159]. Выявленная прямая умеренная корреляция ($r=0,427$) между уровнем ингибина В и стимулированным ЛГ могла бы позволить использовать ингибин В как альтернативу теста с трипторелином в некоторых случаях. Тем не менее, несмотря на 100% специфичность сниженного уровня ингибина В (≤ 35 пг/мл) в отношении ГГ, недостаточная чувствительность (66,7%) этого показателя не позволяет использовать его для дифференциальной диагностики без оценки других данных. Подобного мнения придерживаются Y. Gao и соавторы (2021), считающие необходимым оценивать уровень ингибина В в зависимости от стадии лобкового оволосения [81], авторы проекта клинических рекомендаций «Гипогонадизм у детей и подростков» – стадии развития наружных половых органов [10]. Некоторые авторы считают возможным использовать ингибин В как критерий ГГ при совместной оценке с другими гормонами [12, 50, 159].

У пациентов с ГГ по сравнению с юношами с КЗПР уровни АМГ были статистически значимо ниже ($p<0,001$), что совпадает с результатами ряда исследований [56, 107, 139, 167]. Вопрос о возможности дифференциальной диагностики ГГ и КЗПР у юношей на основании этого показателя дискуссируется в связи с выраженной вариабельностью концентраций АМГ на ранних стадиях полового развития [96]. Так, R. Coutant и соавторы (2010) не выявили достоверной разницы между уровнями АМГ у пациентов с ГГ и КЗПР, объясняя это включением в исследование пациентов с разными стадиями лобкового оволосения [63]. J. Rohayem и соавторы (2015) отмечают, что концентрации АМГ сами по себе не имеют диагностического значения, и их необходимо оценивать в совокупности с объемом тестикул [139].

Теоретическими предпосылками для введения отношения ингибина В к АМГ (ингибин В/АМГ) явились сведения о различной, в том числе разнонаправленной, динамике уровней ингибина В и АМГ в препубертатном и раннем пубертатном возрасте у здоровых юношей [36, 42]. Целью оценки ингибин В/АМГ было повышение чувствительности и специфичности диагностики. По нашим результатам, подростки с КЗПР имели достоверно более высокие значения ингибин В/АМГ, чем пациенты с ГГ ($p=0,039$). Установленное нами пороговое значение ингибин В/АМГ $\leq 1,872$ обладало достаточной чувствительностью и специфичностью (83,3% и 100% соответственно) в отношении ГГ. Аналогичных результатов в доступной литературе не найдено.

С целью оптимизации диагностики мы разработали количественный способ, позволяющий дифференцировать ГГ и КЗПР по улучшенной нормализованной сумме баллов (ND), полученных на основе анализа базальных уровней гормонов. Использовали наиболее чувствительные и специфичные, доступные в амбулаторных условиях показатели, имеющие монотонную функцию: концентрации ЛГ, ФСГ, Т, ингибина В. Уровни АМГ не включали в расчёт суммы баллов, так как функция АМГ в пубертате не монотонна [36,42, 86]. Оценку каждого показателя проводили на основании полученных в ходе ROC-анализа точек cut-off, их чувствительности, а также литературных данных. Для повышения специфичности метода был введен возрастной коэффициент. В результате, чем ниже были уровни гормонов и чем больше возраст пациента, тем выше оказывалась ND, которая у пациентов с ГГ была статистически значимо выше, чем при КЗПР ($p<0,001$). Проведенный ROC-анализ позволил диагностировать ГГ с 92,9% чувствительностью и 96,3% специфичностью при улучшенной нормализованной сумме баллов выше 40,21. Вероятность ГГ при ND $\geq 55,07$ составляет 100%, $<21,16$ – 0%; при ND $\geq 21,16$, но $<55,07$ может потребоваться дополнительное обследование.

Таким образом, мальчикам-подросткам в возрасте старше 13,5 лет с синдромом задержки пубертата (после исключения гипергонадотропного

гипогонадизма) при значениях $ND \geq 55,07$ и $< 21,16$ возможно диагностировать ГГ и КЗПР соответственно без проведения дополнительных исследований. Высокая чувствительность и специфичность (92,9% и 96,3%, соответственно) $ND \leq 40,21$ в отношении ГГ позволила нам разделить «серую зону» ($\geq 21,16$, но $< 55,07$) на две: высокий риск ГГ ($40,21 \leq ND < 55,07$) и вероятность КЗПР ($21,16 \leq ND < 40,21$) и выделить тех немногих, кому может потребоваться наблюдение или дополнительное обследование (исследование уровня АМГ и оценка отношения ингибин В/АМГ и/или проведение стимуляционных тестов). В этом случае возможно использовать установленные нами наиболее чувствительные и специфичные для ГГ показатели: отношение ингибин В/АМГ $\leq 1,87$ и/или стимулированный ЛГ $\leq 8,62$ МЕ/л, Т(ФПТЗ) $\leq 5,84$ нмоль/л. Стимулированный Т(ФПТ1) и Δ Т(ФПТ1,3) отличаются более низкой чувствительностью и/или специфичностью.

Структура ГГ у юношей СПб и ЛО по результатам нашего исследования представлена почти поровну ГГ в составе МНГА и изолированным ГГ. Почти у всех пациентов с МНГА удалось установить причину заболевания: в половине случаев органическую (5 – краниофарингеома и ее удаление, 1 – последствия воспалительного процесса в хиазмальной цистерне, 1 – кровоизлияние в кисту кармана Ратке), в половине – генетическую (вариант последовательности в *PROPI*). Большинство случаев изолированного ГГ, напротив, оставались «идиопатическими». Генетическую природу заболевания из 11 пациентов, которым было проведено МГИ, удалось подтвердить у 5 (45,5%); в том числе у 1 – с аносмией и 4 – без нарушения обоняния выявлением патогенных вариантов в генах *NSMF (NELF)*, *GNRHR*, *SRY4*, *PROK2 (KAL4)*, *POLR3B*. Приводимые в литературе данные о частоте выявления патогенных вариантов у больных с изолированным ГГ различаются в зависимости от исследуемой популяции (этнос, гендер, возраст) и методов исследования [11, 39, 49, 64, 155]. Так, по данным MI Stamou и соавторы (2018), примерно у 40% пациентов не удастся установить генетическую природу заболевания [156], в то время как исследования

LGL Amato и соавторов (2019) показали, что молекулярно-генетическая причина может быть выявлена у 30–50% пациентов с изолированным ГГ [39].

Различные авторы предлагают схемы лечения ГГ с одновременным назначением гонадотропинов, старта лечения с ХГ или, наоборот, с рФСГ [13, 140, 151, 173]. Учитывая литературные данные о первоочередной роли ФСГ в создании условий для становления сперматогенеза в пубертатном возрасте [124, 125], при лечении юношей с ГГ 14 лет и старше мы использовали схему комбинированной терапии препаратами гонадотропинов, начинающуюся с трехмесячного введения рФСГ.

На фоне лечения отмечалось статистически значимое увеличение линейного роста у каждого пациента. Средняя скорость роста на терапии составила $7,81 \pm 4,74$ см/год, соответствовала пубертатным значениям [34], что согласуется с зарубежными данными по применению гонадотропинов в лечении ГГ у юношей [140]. Обратная корреляция слабой степени между скоростью роста и возрастом начала ($r = -0,227$) терапии позволяет считать более раннее начало лечения предиктором его эффективности.

К концу 3 месяца терапии препаратами рФСГ УС-объем тестикул соответствовал начальным пубертатным значениям, а по завершении года терапии рФСГ и ХГ он достиг III–IV стадии по Tanner. Полученные результаты согласуются с данными зарубежных авторов, использовавших те же препараты в разной последовательности [75, 111, 130, 140]. Объем тестикул через 9 и 12 месяцев терапии в нашем исследовании прямо коррелировал с исходным ($p = 0,697$, $0,571$ соответственно) и имел обратную зависимость от возраста пациентов на начало лечения ($p = -0,164$, $r = -0,107$ соответственно). Это позволяет считать бóльшие начальные размеры тестикул и меньший возраст старта терапии предикторами ее эффективности, что согласуется с литературными данными [52].

Уровни Т через 6 месяцев лечения соответствовали пубертатным значениям, что позволяет считать резервы клеток Лейдига у юношей с ГГ достаточными [72]. Повышение уровня ингибина В и АМГ отмечалось через 3

месяца от начала лечения, после чего ингибин В продолжал нарастать (с 9 по 12 месяц лечения), в то время как АМГ снизился к 9 месяцу, оставаясь на пубертатном уровне до конца лечения, что может свидетельствовать о созревании клеток Сертоли на фоне повышения уровня Т внутри тестикул [9, 40]. Аналогичные данные получены в ряде исследований по применению гонадотропинов в лечении ГГ у юношей [13, 130, 140, 151]. Прямая заметная корреляция между уровнями Т ($p=0,673$), ингибина В ($p=0,611$) и УС-объемом тестикул на всех этапах лечения позволяет считать эти показатели биохимическими маркерами эффективности терапии. Корреляция между возрастом начала терапии и уровнями Т ($r=-0,546$; обратная заметная), АМГ ($p=0,452$; прямая умеренная) на фоне лечения дополнительно свидетельствует о пользе раннего его начала. Наличие корреляций умеренной и высокой степени между концентрациями Т ($p=0,331$), ингибина В ($p=0,487$), АМГ ($r=0,703$) на лечении и их исходными уровнями позволяет использовать последние для прогнозирования ответа на терапию, что согласуется с литературными данными [52].

Отношение АМГ/Т (медианные значения) через 3 месяца терапии ФСТ увеличилось, а затем, после введения ХГ, снизилось и достигло 0,93 к 12 месяцу лечения. В доступной литературе анализа этого показателя на фоне лечения не найдено. Однако известно, что у мужчин с необструктивной азооспермией отношение АМГ/Т $<1,02$ является предиктором наличия зрелых сперматозоидов в биоптате семенников [38]. В нашем исследовании выявлена обратная корреляция между АМГ/Т и УС-объемом тестикул ($p=-0,537$). Полученные данные позволяют считать снижение этого отношения еще одним показателем эффективности терапии.

Отношение ингибин В/АМГ увеличивалось на всех этапах лечения, прямо коррелировало ($p=0,798$; высокой степени) с УС-объемом тестикул и обратно ($r=-0,018$; умеренной степени) – с возрастом начала терапии. Интерпретация этого показателя в доступных нам литературных источниках не найдена.

Ингибин В/АМГ через 3 месяца лечения стало выше значений, характерных для ГГ, полученных в нашем исследовании. Описанная динамика может быть связана со стимуляцией ФСГ и, возможно, отражает созревание клеток Сертоли. Рост отношения ингибин В/АМГ не лечения может служить дополнительным маркером эффективности терапии.

Уровень эстрадиола увеличился через 6 месяцев лечения в ответ на введение ХГ, соответствовал пубертатным значениям до окончания терапии, коррелировал ($\rho=0,775$; высокая степень) с Т, что связано с накоплением субстрата для ароматизации [99]. У 3 пациентов уровни эстрадиола превышали пубертатные значения, что не сопровождалось гинекомастией и в 1 случае сочеталось с очень высоким уровнем Т в связи с ошибкой дозирования в домашних условиях.

Снижение уровня ГСПГ через 9 месяцев лечения в нашем исследовании может косвенно отражать изменение соотношения между Т и эстрадиолом в пользу Т. Отмечалась корреляция между ГСПГ и УС-объемом тестикул ($\rho=-0,588$; обратная заметная) на всех этапах терапии, а также возрастом начала лечения ($r=0,331$; прямая умеренная). По данным J. Ring и соавторов (2017), определение ГСПГ является полезным для оценки фертильности [138]. В связи с вышесказанным нормальные пубертатные уровни ГСПГ у пациентов с ГГ в нашем исследовании могут расцениваться как дополнительный маркер эффективности терапии.

Уровни ЛГ и ФСГ оставались низкими на всех этапах лечения, что подтверждало диагноз ГГ (т. к. при КЗПР, по данным литературы, ожидается повышение гонадотропинов на фоне терапии) и, одновременно, не позволяло использовать ФСГ в качестве показателя комплаентности. Мнение исследователей о том, что концентрация ФСГ в крови зависит от вводимого препарата рФСГ и потому может использоваться как маркер приверженности к терапии, не подтвердилось в нашем исследовании [140].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании подробно изучены анамнестические, клинические и лабораторные особенности синдрома задержки пубертата у 56 юношей 13,5–17 лет. Выявлены наиболее чувствительные и специфичные биохимические маркеры гипогонадотропного гипогонадизма, доступные для амбулаторной клинической практики. Разработан оригинальный метод балльной оценки ЛГ, ФСГ, тестостерона и ингибина В с учетом возраста пациентов и основанный на нем дифференциально-диагностический алгоритм синдрома задержки пубертата, удобный для применения в рутинной практике врачей-детских эндокринологов и педиатров. Впервые в России изучена структура гипогонадотропного гипогонадизма на примере юношей Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Одним из первых в России проведено исследование эффективности и безопасности длительной комбинированной терапии препаратами рФСГ и ХГ гипогонадотропного гипогонадизма у юношей 14–17 лет. Установлены маркеры и предикторы эффективности лечения, приведены наблюдения, касающиеся его безопасности.

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 биохимическим 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). Рекомендуемые 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.

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 является новейшим и высоко эффективным методом лечения ГГ в практике врачей-детских эндокринологов. Использование данного метода 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ	— адренокортикотропный гормон
АМГ	— антимюллеров гормон
ГГ	— гипогонадотропный гипогонадизм
ГнРГ	— гонадотропин-рилизинг гормон
ГР	— гормон роста
ГСПГ	— глобулин, связывающий половые гормоны
ЗПР	— задержка полового развития
ИМТ	— индекс массы тела
ИПФЗ	— инсулиноподобный фактор роста
ИФР-1	— инсулиноподобный фактор роста 1
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
УС	— ультрасонографический
ФПТ	— функциональная проба тестикул
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ХГ	— хорионический гонадотропин
ХСО	— хиазмально-селлярная область
ЦНС	— центральная нервная система
D	— нормализованная сумма баллов

ND – улучшенная нормализованная сумма баллов (результат балльной оценки)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алан, Г. Б. Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам / Г. Б. Алан. — 3-е изд., пер. с англ. проф. В. В. Меншикова. — М.: Лабора, 2013. — 1279 с.
2. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы: Пер. с англ. / Под ред. Э. Нишлага, Г.М. Бере. — М.: Медицинское информационное агентство, 2005. — 554 с.
3. Бабенко, А.Ю. Возрастной дефицит андрогенов — на пике противоречий // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. — 2019 — Т. — 3. - №. 10(II). — С. 92–95.
4. Берман, Р.Э. Педиатрия по Нельсону / Э. Берман, Р.М. Клигман, Х. Б. Дженсон // Под ред. А. А. Баранова. — Т. 2. — М.: Рид Элсивер, 2009. — 992 с.: ил.
5. Бржезинская, Л. Б. Информативность стимуляционных проб с гонадолиберинном и хорионическим гонадотропином в диагностике конституциональной задержки пубертата у мальчиков // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. — 2017. — №. 2 (19). — С. 113–114.
6. Дедов, И. И. Половое развитие детей: норма и патология / Дедов И. И., Семичева Т. В., Петеркова В. А. — Москва: Колор Ит Студио, 2002. — 232 с.: ил.
7. Дедов, И. И. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / И. И. Дедов, Г. Ф. Мельниченко // Из- во Литера. — М.: 2006. — 1075 с.
8. Енева, Н. Г. Роль генетических факторов в патогенезе гипогонадотропного гипогонадизма / Н. Г. Енева, Л. Н. Нефедова, А. С. Локтионова [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2014. — Т. 60. — №. 6. — С. 38–44.
9. Кадыров, З. А. значимость ингибина В у инфертильных больных (обзор литературы) / З. А. Кадыров, Д. В. Москвичев, М. А. Астахова // Андрология и генитальная хирургия. — 2015. — №. 1. — С. 8–12.

10. Калинченко, Н.Ю. Гипогонадизм у детей и подростков. Клинические рекомендации / Н. Ю. Калинченко, И. С. Чугунов, Н. Ю. Райгородская [и др.]. М.: 2021. – 56 с.
11. Кокорева, К. Д. Врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм: клинический и молекулярно– генетический полиморфизм / К. Д. Кокорева, И. С. Чугунов, О. Б. Безлепкина // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67. – №. 4. – С. 46–56.
12. Латышев, О. Ю. Дифференциальная диагностика конституциональной задержки пубертата и гипогонадотропного гипогонадизма у мальчиков / О. Ю. Латышев, Л. Б. Бржезинская, Г.Ф. Окминян, // Проблемы эндокринологии. – 2019. – Т. 65. – №. 6. – С. 417–424.
13. Латышев, О.Ю. Новые технологии в лечении гипогонадотропного гипогонадизма в педиатрической практике / О. Ю. Латышева, Л.Б. Бржезинская, Г.Ф. Окминян [и др.] // Эндокринология: новости, мнения, обучение. — 2019. — Т. 8, № 4. — С. 67–71.
14. Лисс, В.Л. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков: учебн. пособие / под ред. проф. Н. П. Шабалова. – 6– е изд. – М.: МЕДпресс– информ, 2022. – 456 с.: ил.
15. Лихоносов Н. П. Распространенность использования андрогенных анаболических стероидов, их влияние на систему гипофиз-гонады у мужчин и возможность репродуктивной реабилитации / Н. П. Лихоносов, А. Ю. Бабенко // Проблемы эндокринологии. – 2019. – Т. 65 - №. 2. – С. 124–133
16. Мелмед, Ш. Детская эндокринология / Ш. Мелмед, К.С. Полонски, П.Р. Ларсен, Г.М. Кроненберг; пер. с англ. Под ред И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – Москва: ГЭОТАР– Медиа, 2020. – 848 с.: ил.
17. Митрофанова, Л.Б. Плюригормональные клетки аденогипофиза. Новые возможности оптимизации молекулярной диагностики нейроэндокринных опухолей / Л. Б. Митрофанова, П. В. Коновалов, Ю. С. Крылова [и др.] // Молекулярная медицина. – 2017. – Т. 15. – №. 6. – С. 38–45.

18. Нагаева, Е. В. Российский национальный консенсус. Диагностика и лечение гипопитуитаризма у детей и подростков / Е. В. Нагаева, Т. Ю. Ширяева, В. А. Петеркова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2018. – Т. 64. – №. 6. – С. 402–411.
19. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации [Текст]: федер. закон от 21.11.2011 № 323–ФЗ // Собрание законодательства Российской Федерации. – 2005. – 213 с.
20. Об утверждении стандарта первичной медико– санитарной помощи детям при гипогонадизме: Приказ Министерства здравоохранения РФ от: 09.11. 2012 – №847н. – 10 с.
21. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при задержке полового развития: Приказ Министерства здравоохранения РФ от: 20.12.2012. – № 1074н. – 13 с.
22. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при гипогонадизме: Приказ Минздрава России от: 09.11.2012 – № 746н. – 9 с.
23. Разыграев, А. В. Пути циркадианного контроля продукции гонадотропин– рилизинг– гормона / А. В. Разыграев, Г. О. Керкешко, А. В. Арутюнян // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. 60. – №. 2. – С. 88–98.
24. Роживанов, Р. В. Синдром гипогонадизма у мужчин / Р. В. Роживанов // Ожирение и метаболизм. – 2014. – №. 2. – С. 30–34.
25. Руководство по детской эндокринологии / под ред. Чарльза Г. Д. Брука, Розалинд С. Браун: пер. с англ. под ред. В. А. Петерковой. – М.: ГЭОТАР– Медиа, 2009. – 352с.
26. Скородок, Л. М. Нарушения полового развития у мальчиков / Л. М. Скородок, О. Н. Савченко // М.: Медицина. – 1984. – 240 с.
27. Студеникина, Т. М. Эмбриология: учеб. пособие / Т.М. Студеникина, Б. А. Слука; Белорус. гос. мед. ун–т, Каф. гистологии, цитологии и эмбриологии. – Минск: БГМУ, 2007. – 162 с.

28. Толмачева, Е. А. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. 2021 / Е. А. Толмачева. – М.: Видаль Рус, 2021. – 1120 с.
29. Устинкина, Т. И. Общие вопросы эндокринологии мужской половой системы: структурно– функциональная организация, этиопатогенез недостаточности и основные формы нарушений половых желез / Т. И. Устинкина //Проблемы эндокринологии. – 2007. – Т. 53. – №. 6. – С. 34–40.
30. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / Под ред. И. И. Дедова, В. А. Петерковой. — М.: Практика, 2014. — 442 с.
31. Численность населения Санкт–Петербурга по итогам Всероссийской переписи населения 2020 года. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://78.rosstat.gov.ru/folder/27595> (дата обращения: 02.03.2021).
32. Шандин, А.Н. Генетика изолированного гипогонадотропного гипогонадизма / А. Н. Шандин, А. Н. Тюльпаков // Проблемы эндокринологии. — 2008. — Т. 54. — №2. — С. 27–35.
33. Шустов, С. Б. Клиническая эндокринология / С. Б. Шустов, В. Л. Баранов, Ю. Ш. Халимов. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2012. – 630 с.
34. Abbassi, V. Growth and normal puberty / V. Abbassi //Pediatrics. – 1998. – Т. 102. – №. Supplement_3. – P. 507–511.
35. Achermann, J. C. Fertility and infertility: genetic contributions from the hypothalamic– pituitary– gonadal axis / J. C. Achermann, J. L. Jameson //Molecular Endocrinology. – 1999. – Т. 13. – №. 6. – P. 812–818.
36. Adan, L. Plasma inhibin B and antimüllerian hormone concentrations in boys: discriminating between congenital hypogonadotropic hypogonadism and constitutional pubertal delay / L. Adan, P. Lechevalier, A. C. Couto– Silva [et al.] //Medical Science Monitor. – 2010. – Т. 16. – №. 11. – P. 511–517.

37. Agarwal, A. A unique view on male infertility around the globe / A. Agarwal, A. Mulgund, A. Hamada [et al.] //Reproductive biology and endocrinology. – 2015. – T. 13. – №. 1. – P. 1–9.
38. Alfano, M. Anti-Mullerian hormone– to– testosterone ratio is predictive of positive sperm retrieval in men with idiopathic non-obstructive azoospermia / M. Alfano, E. Ventimiglia, I. Locatelli, [et al.] //Scientific Reports. – 2017. – T. 7. – №. 1. – P. 1–9.
39. Amato, L. G. L. New genetic findings in a large cohort of congenital hypogonadotropic hypogonadism / Amato, L. G. L., Montenegro, L. R., Lerario, A. M. [et al.] //European journal of endocrinology. – 2019. – T. 181. – №. 2. – P. 103–119.
40. Andersson, A. M. Different roles of prepubertal and postpubertal germ cells and Sertoli cells in the regulation of serum inhibin B levels / A. M. Andersson, J. Müller, N. E. Skakkebaek //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1998. – T. 83. – №. 12. – P. 4451–4458.
41. Andersson, A. M. Serum inhibin B in healthy pubertal and adolescent boys: relation to age, stage of puberty, and follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, testosterone, and estradiol levels / A. M. Andersson, A. Juul, J. H. Petersen [et al.] //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1997. – T. 82. – №. 12. – P. 3976–3981.
42. Andersson, A. M. Serum inhibin B levels during male childhood and puberty / A. M. Andersson, N. E. Skakkebaek //Molecular and cellular endocrinology. – 2001. – T. 180. – №. 1– 2. – P. 103–107.
43. Aydogan, U. Increased frequency of anxiety, depression, quality of life and sexual life in young hypogonadotropic hypogonadal males and impacts of testosterone replacement therapy on these conditions / U. Aydogan, A. Aydogdu, H. Akbulut [et al.] //Endocrine journal. – 2012. – T. 59. – №. 12. – P. 1099–1105.
44. Bang, A. K. Dynamic GnRH and hCG testing: establishment of new diagnostic reference levels / A. K. Bang, L. Nordkap, K. Almstrup [et al.] //European Journal of Endocrinology. – 2017. – T. 176. – №. 4. – P. 379–391.

45. Barkan, A. L. Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism in men: dependence of the hormone responses to gonadotropin-releasing hormone (GnRH) on the magnitude of the endogenous GnRH secretory defect / A. L. Barkan, N. E. Reame, R.P. Kelch [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 1985. – T. 61. – №. 6. – P. 1118–1125.
46. Barrio, R. Induction of puberty with human chorionic gonadotropin and follicle-stimulating hormone in adolescent males with hypogonadotropic hypogonadism / R. Barrio, D. Luis, M. Alonso [et al.] // *Fertility and sterility*. – 1999. – T. 71. – №. 2. – P. 244–248.
47. Bassil, N. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review / N. Bassil, S. Alkaade, J. E. Morley // *Therapeutics and clinical risk management*. – 2009. – P. 427–448.
48. Beate, K. Genetics of isolated hypogonadotropic hypogonadism: role of GnRH receptor and other genes / K. Beate, N. Joseph, D. R. Nicolas [et al.] // *International journal of endocrinology*. – 2012. – 2012 p.
49. Bhagavath, B. Clinical and molecular characterization of a large sample of patients with hypogonadotropic hypogonadism / B. Bhagavath, R. H. Podolsky, M. Ozata [et al.] // *Fertility and sterility*. – 2006. – T. 85. – №. 3. – P. 706–713.
50. Binder, G. Inhibin B plus LH vs Gn RH agonist test for distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism in boys / G. Binder, R. Schweizer, G. Blumenstock [et al.] // *Clinical endocrinology*. – 2015. – T. 82. – №. 1. – P. 100–105.
51. Boehm, U. European consensus statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism—pathogenesis, diagnosis and treatment / U. Boehm, P. M. Bouloux, M. T. Dattani [et al.] // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2015. – T. 11. – №. 9. – P. 547– 564.
52. Boeri, L. Gonadotropin Treatment for the Male Hypogonadotropic Hypogonadism / L. Boeri, P. Capogrosso, A. Salonia // *Current Pharmaceutical Design*. – 2021. – T. 27. – №. 24. – P. 2775–2783.

53. Bouvattier, C. Neonatal gonadotropin therapy in male congenital hypogonadotropic hypogonadism / C. Bouvattier, L. Maione, J. Bouligand [et al.] //Nature Reviews Endocrinology. – 2012. – T. 8. – №. 3. – P. 172–182.
54. Bozzola, M. Delayed puberty versus hypogonadism: a challenge for the pediatrician / M. Bozzola, E. Bozzola, C. Montalbano [et al.] //Annals of pediatric endocrinology & metabolism. – 2018. – T. 23. – №. 2. – P. 57.
55. Brämshwig, J. Störungen der Pubertätsentwicklung / J. Brämshwig, A. Dübbers //Dtsch Arztebl Int. – 2009. – T. 106. – №. 17. – P. 295–304.
56. Braslavsky, D. Hypogonadotropic hypogonadism in infants with congenital hypopituitarism: a challenge to diagnose at an early stage / D. Braslavsky, R. P. Grinspon, M. G. Ballerini [et al.] //Hormone research in paediatrics. – 2015. – T. 84. – №. 5. – P. 289–297.
57. Butler, G. Delayed puberty / G. Butler, P. Purushothaman //Minerva Pediatrics. – 2020. – T. 72. - №. 6. – P. 484–490.
58. Casoni, F. Development of the neurons controlling fertility in humans: new insights from 3D imaging and transparent fetal brains / F. Casoni, S. A. Malone, M. Belle [et al.] //Development. – 2016. – T. 143. – №. 21. – P. 3969–3981.
59. Check, J. H. Treatment of male infertility / J. H. Check //Clinical and experimental obstetrics & gynecology. – 2007. – T. 34. – №. 4. – P. 201–206.
60. Clark, A. M. Desert hedgehog (Dhh) gene is required in the mouse testis for formation of adult– type Leydig cells and normal development of peritubular cells and seminiferous tubules / A. M. Clark, K. K. Garland, L. D. Russell //Biology of reproduction. – 2000. – T. 63. – №. 6. – P. 1825–1838.
61. Condorelli, R. A. et al. Evaluation of testicular function in prepubertal children / R. A. Condorelli, R. Cannarella, A. E. Calogero [et al.] //Endocrine. – 2018. – T. 62. – P. 274–280.
62. Corradi, P. F. Physiology of the hypothalamic pituitary gonadal axis in the male / P. F. Corradi, R. B. Corradi, L. W. Greene//Urologic Clinics. – 2016. – T. 43. – №. 2. – P. 151–162.

63. Coutant, R. Baseline inhibin B and anti– Mullerian hormone measurements for diagnosis of hypogonadotropic hypogonadism (HH) in boys with delayed puberty / R. Coutant, E. Biette– Demeneix, C. Bouvattier [et al.] //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2010. – T. 95. – №. 12. – P. 5225–5232.
64. Danda, V. S. R. Exploring the genetic diversity of isolated hypogonadotropic hypogonadism and its phenotypic spectrum: a case series / V. S. R Danda, S. R. Paidipelly, M. Verepula [et al.] //Journal of Reproduction & Infertility. – 2021. – T. 22. – №. 1. – P. 38.
65. Davenport, M. The use of the hCG stimulation test in the endocrine evaluation of cryptorchidism / M. Davenport, C. Brain, C. Vandenberg [et al.] //British journal of urology. – 1995. – T. 76. – №. 6. – P. 790–794.
66. De Castro, F. ANOS1: a unified nomenclature for Kallmann syndrome 1 gene (KAL1) and anosmin– 1 / F. De Castro, R. Seal, R. Maggi [et al.] //Briefings in functional genomics. – 2017. – T. 16. – №. 4. – P. 205–210.
67. De Roux, N. A family with hypogonadotropic hypogonadism and mutations in the gonadotropin-releasing hormone receptor / N. De Roux, J. Young, M. Misrahi [et al.] //New England Journal of Medicine. – 1997. – T. 337. – №. 22. – P. 1597–1603.
68. Degros, V. The human chorionic gonadotropin test is more powerful than the gonadotropin-releasing hormone agonist test to discriminate male isolated hypogonadotropic hypogonadism from constitutional delayed puberty / V. Degros, C. Cortet– Rudelli, B. Soudan [et al.] //European journal of endocrinology. – 2003. – T. 149. – №. 1. – P. 23–29.
69. DiVall, S.A. Pubertal development and menarche / S. A. DiVall, S. Radovick //Annals of the New York Academy of Sciences. – 2008. – T. 1135. – №. 1. – P. 19–28.
70. Dodé, C. Kallmann syndrome: mutations in the genes encoding prokineticin– 2 and prokineticin receptor– 2 / C. Dodé, L. Teixeira, J. Levilliers [et al.] //PLoS genetics. – 2006. – T. 2. – №. 10. – P. 175.

71. Drobac, S. A workshop on pubertal hormone replacement options in the United States / S. Drobac, K. Rubin, A. D. Rogol [et al.] //Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. – 2006. – T. 19. – №. 1. – P. 55–64.
72. Dunkel, L. Kinetics of the steroidogenic response to single versus repeated doses of human chorionic gonadotropin in boys in prepuberty and early puberty / L. Dunkel, J. Perheentupa, D. Apter //Pediatric research. – 1985. – T. 19. – №. 1. – P. 1–4.
73. Dunkel, L. Single versus repeated dose human chorionic gonadotropin stimulation in the differential diagnosis of hypogonadotropic hypogonadism / L. Dunkel, J. Perheentupa, R. Sorva //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1985. – T. 60. – №. 2. – P. 333–337.
74. Dutertre, M. A mouse Sertoli cell line expressing anti– Müllerian hormone and its type II receptor / M. Dutertre, R. Rey, A. Porteu [et al.] //Molecular and cellular endocrinology. – 1997. – T. 136. – №. 1. – P. 57–65.
75. Dwyer, A. A. Trial of recombinant follicle– stimulating hormone pretreatment for GnRH– induced fertility in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism / A. A. Dwyer, G. P. Sykiotis, F. J. Hayes [et al.] //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2013. – T. 98. – №. 11. – P. 1790–1795.
76. Edelsztejn, N. Y. Anti– Müllerian hormone as a marker of steroid and gonadotropin action in the testis of children and adolescents with disorders of the gonadal axis / N. Y. Edelsztejn, R. P. Grinspon, H. F. Schteingart [et al.] //International journal of pediatric endocrinology. – 2016. – T. 2016. – №. 1. – P. 1–10.
77. Fechner, A. A review of Kallmann syndrome: genetics, pathophysiology, and clinical management / A. Fechner, S. Fong, P. McGovern //Obstetrical & gynecological survey. – 2008. – T. 63. – №. 3. – P. 189–194.
78. Fink, G. Neuroendocrine regulation of pituitary function: general principles / G. Fink //Neuroendocrinology in physiology and medicine. – 2000. – P. 107–133.
79. Forni, P. E. GnRH, anosmia and hypogonadotropic hypogonadism—where are we? / P. E. Forni, S. Wray //Frontiers in neuroendocrinology. – 2015. – T. 36. – P. 165–177.

80. Galazzi, E. Differential diagnosis between constitutional delay of growth and puberty, idiopathic growth hormone deficiency and congenital hypogonadotropic hypogonadism: a clinical challenge for the pediatric endocrinologist / E. Galazzi, L. G. Persani // *Minerva Endocrinology*. – 2020. – T. 45. - №. 4. – P. 354–375.
81. Gao, Y. Serum inhibin B for differentiating between congenital hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of growth and puberty: a systematic review and meta-analysis / Y. Gao, Q. Du, L. Liu [et al.] // *Endocrine*. – 2021. – T. 72. – C. 633–643.
82. Gaudino, R. Current clinical management of constitutional delay of growth and puberty / R. Gaudino, G. De Filippo, E. Bozzola [et al.] // *Italian Journal of Pediatrics*. – 2022. – T. 48. – №. 1. – P. 45.
83. Gnessi, L. Leydig cell loss and spermatogenic arrest in platelet– derived growth factor (PDGF)– A–deficient mice / L. Gnessi, S. Basciani, S. Mariani [et al.] // *The Journal of cell biology*. – 2000. – T. 149. – №. 5. – P. 1019–1026.
84. Goyal, A. Dynamic testing for evaluation of adrenal and gonadal function in pediatric and adult endocrinology: An overview / A. Goyal, S. Kubihal, Y. Gupta [et al.] // *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. – 2019. – T. 23. – №. 6. – P. 593.
85. Greulich, W.W. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. / W.W. Greulich, S.I. Pyle// (2nd ed.). – California: Stanford University Press, 1959.
86. Grinspon, R. P. Anti-müllerian hormone and Sertoli cell function in paediatric male hypogonadism / R. P. Grinspon, R. A. Rey // *Hormone research in paediatrics*. – 2010. – T. 73. – №. 2. – P. 81–92.
87. Grinspon, R. P. Compensatory function of the remaining testis is dissociated in boys and adolescents with monorchidism / R. P. Grinspon, C. Habib, P. Bedecarrás // *European journal of endocrinology*. – 2016. – T. 174. – №. 3. – P. 399–407.

88. Grinspon, R. P. Sertoli cell markers in the diagnosis of paediatric male hypogonadism / R. P. Grinspon, N. Loreti, D. Braslavsky [et al.] // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. – 2012. – T. 25. – №. 1–2. – P. 3–11.
89. Hafez, M. The role of anti-Müllerian and inhibin B hormones in the evaluation of 46,XY disorders of sex development / M. Hafez, S.M. El Dayem, F. El Mougy [et al.] // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. – 2014. – T. 27. – №. 9–10. – P. 891–899.
90. Hagen, C. The gonadotrophins and their subunits in foetal pituitary glands and circulation / C. Hagen, A. S McNeilly // *Journal of steroid biochemistry*. – 1977. – T. 8. – №. 5. – P. 537–544.
91. Han, T. S. What is the optimal therapy for young males with hypogonadotropic hypogonadism? / T. S. Han, P. M. G. Bouloux // *Clinical endocrinology*. – 2010. – T. 72. – №. 6. – P. 731–737.
92. Harrington, J. An Approach to the Patient With Delayed Puberty / J. Harrington, M. R. Palmert // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2022. – T. 107. – №. 6. – P. 1739–1750.
93. Inhorn M. C. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century / M. C. Inhorn, P. Patrizio // *Human reproduction update*. – 2015. – T. 21. – №. 4. – C. 411–426.
94. Ishii, T. Human chorionic gonadotropin stimulation test in prepubertal children with micropenis can accurately predict Leydig cell function in pubertal or postpubertal adolescents / T. Ishii, N. Matsuo, S. Sato [et al.] // *Hormone Research in Paediatrics*. – 2015. – T. 84. – №. 5. – P. 305–310.
95. Johnson, L. Quantification of the human Sertoli cell population: its distribution, relation to germ cell numbers, and age– related decline / L. Johnson, R. S. Zane, C. S. Petty [et al.] // *Biology of Reproduction*. – 1984. – T. 31. – №. 4. – P. 785–795.
96. Josso, N. An enzyme linked immunoassay for anti-Müllerian hormone: a new tool for the evaluation of testicular function in infants and children / N. Josso, L. Legeal,

- M. G. Forest [et al.] //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1990. – T. 70. – №. 1. – P. 23–27.
97. Joustra, S. D. New reference charts for testicular volume in Dutch children and adolescents allow the calculation of standard deviation scores / S. D. Joustra, E. M. Van Der Plas, J. Goede [et al.] //Acta paediatrica. – 2015. – T. 104. – №. 6. – P. 271–278.
 98. Jungwirth, A. EAU guidelines on male infertility / A. Jungwirth, T. Diemer, G. R. Dohle [et al.] //Eur Urol. – 2013. – T. 7. – P. 226–241.
 99. Kanakis, G. A. EAA clinical practice guidelines—gynecomastia evaluation and management / G. A. Kanakis, L. Nordkap, A. K. Bang [et al.] //Andrology. – 2019. – T. 7. – №. 6. – P. 778–793.
 100. Kaplan, J. D. Clues to an early diagnosis of Kallmann syndrome / J. D. Kaplan, J. A. Bernstein, A. Kwan [et al.] //American journal of medical genetics Part A. – 2010. – T. 152. – №. 11. – P. 2796–2801.
 101. Kaplan, S. L. The ontogenesis of human foetal hormones. II. Luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH) / S. L. Kaplan, M. M. Grumbach, //European Journal of Endocrinology. – 1976. – T. 81. – №. 4. – P. 808–829.
 102. Kariola, L. Health-related quality of life in boys with constitutional delay of growth and puberty / L. Kariola, T. Varimo, H. Huopio [et al.] Frontiers in Endocrinology. – 2022. – T. 25. – №. 13. – P. 1028828.
 103. Kelberman, D. Hypopituitarism oddities: congenital causes / D. Kelberman, M. T. Dattani //Hormone Research in Paediatrics. – 2007. – T. 68. – №. Suppl. 5. – P. 138–144.
 104. Kim, S. H. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome: past, present, and future / S. H. Kim //Endocrinology and metabolism. – 2015. – T. 30. – №. 4. – P. 456–466.

105. Koskenniemi, J. J. Testicular growth and development in puberty / J. J. Koskenniemi, H. E. Virtanen, J. Toppari //Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity. – 2017. – T. 24. – №. 3. – P. 215–224.
106. Kuiri– Hänninen, T. Activation of the hypothalamic– pituitary– gonadal axis in infancy: minipuberty / T. Kuiri– Hänninen, U. Sankilampi, L. Dunkel //Hormone research in paediatrics. – 2014. – T. 82. – №. 2. – P. 73–80.
107. Lambert, A. S. Growth and descent of the testes in infants with hypogonadotropic hypogonadism receiving subcutaneous gonadotropin infusion/ A. S. Lambert, P. Bougneres //International journal of pediatric endocrinology. – 2016. – T. 2016. – №. 1. – P. 1–6.
108. Layman, L. C. Genetics of human hypogonadotropic hypogonadism / L. C. Layman //American journal of medical genetics. – 1999. – T. 89. – №. 4. – P. 240–248.
109. Lenzi, A. Epidemiology; diagnosis, and treatment of male hypogonadotropic hypogonadism / A. Lenzi, G. Balercia, A. Bellastella [et al.] //Journal of Endocrinological Investigation. – 2009. – T. 32. – P. 934–938.
110. Li, S. Clinical characteristics and spermatogenesis in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism caused by FGFR1 mutations / S. Li, Y. Zhao, M. Nie [et al.] //International Journal of Endocrinology. – 2020. – P. 2020.
111. Liu, Z. Efficacy and outcome predictors of gonadotropin treatment for male congenital hypogonadotropic hypogonadism: a retrospective study of 223 patients / Z. Liu, J. Mao, X. Wu [et al.] //Medicine. – 2016. – P. 95.
112. Lofrano– Porto, A. Luteinizing hormone beta mutation and hypogonadism in men and women / A. Lofrano– Porto, G. B. Barra, L. A. Giacomini [et al.] //New England Journal of Medicine. – 2007. – T. 357. – №. 9. – P. 897–904.
113. Lopez M. Frequency of Y chromosomal material in Mexican patients with Ullrich-Turner syndrome / Lopez M., Torres L., Mendez J. et al. //Am. J. Med. Genet. – 1998. – Vol. 62. – P. 1274–1281

114. Majzoub, A. Testosterone replacement in the infertile man / A. Majzoub, Jr E. Sabanegh //Translational andrology and urology. – 2016. – T. 5. – №. 6. – P. 859.
115. Martin, M. M. Constitutional delayed puberty in males and hypogonadotropic hypogonadism: a reliable and cost– effective approach to differential diagnosis / M. M. Martin, A. L. A Martin. //Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. – 2005. – T. 18. – №. 9. – P. 909–916.
116. Mosbah, H. GnRH stimulation testing and serum inhibin B in males: insufficient specificity for discriminating between congenital hypogonadotropic hypogonadism from constitutional delay of growth and puberty / H. Mosbah, C. Bouvattier, L. Maione [et al.] //Human Reproduction. – 2020. – T. 35. – №. 10. – P. 2312–2322.
117. Navarro, V. M. Neuroendocrine control by kisspeptins: role in metabolic regulation of fertility / V. M. Navarro, M. Tena– Sempere //Nature Reviews Endocrinology. – 2012. – T. 8. – №. 1. – P. 40–53.
118. Nieschlag, E. An open– label clinical trial to investigate the efficacy and safety of corifollitropin alfa combined with hCG in adult men with hypogonadotropic hypogonadism / E. Nieschlag, P. M. G. Bouloux, B. J. Stegmann [et al.] //Reproductive Biology and Endocrinology. – 2017. – T. 15. – №. 1. – P. 1–9.
119. Ortac, M. Evaluation of gonadotropin– replacement therapy in male patients with hypogonadotropic hypogonadism / M. Ortac, M. Hidir, E. Salabas [et al.] //Asian journal of andrology. – 2019. – T. 21. – №. 6. – P. 623.
120. Palmert, M. R. Delayed puberty / M. R. Palmert, L. Dunkel //N Engl j Med. – 2012. – T. 366. – P. 443–453.
121. Pierucci– Alves, F. A developmental study of the Desert hedgehog– null mouse testis / F. Pierucci– Alves, A. M. Clark, L. D. Russell //Biology of reproduction. – 2001. – T. 65. – №. 5. – P. 1392–1402.
122. Pinto, G. CHARGE syndrome includes hypogonadotropic hypogonadism and abnormal olfactory bulb development / G. Pinto, V. Abadie, R. Mesnage //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2005. – T. 90. – №. 10. – P. 5621–5626.

123. Pitteloud, N. Loss- of- function mutation in the prokineticin 2 gene causes Kallmann syndrome and normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism / N. Pitteloud, C. Zhang, D Pignatelli [et al.] //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2007. – T. 104. – №. 44. – P. 17447–17452.
124. Pitteloud, N. Role of seminiferous tubular development in determining the FSH versus LH responsiveness to GnRH in early sexual maturation / N. Pitteloud, A. Thambundit, A. A. Dwyer [et al.] //Neuroendocrinology. – 2009. – T. 90. – №. 3. – P. 260–268.
125. Pitteloud, N. The role of prior pubertal development, biochemical markers of testicular maturation, and genetics in elucidating the phenotypic heterogeneity of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism / N. Pitteloud, F. J. Hayes, P. A. Boepple [et al.] //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2002. – T. 87. – №. 1. – P. 152–160.
126. Polin, R.A. Fetal and Neonatal Physiology / R. A. Polin, S. H. Abman – Elsevier health sciences, 2011. – 2208 p.
127. Prior, M. Fertility induction in hypogonadotropic hypogonadal men / M. Prior, J. Stewart, K. McEleny [et al.] //Clinical Endocrinology. – 2018. – T. 89. – №. 6. – P. 712–718.
128. Radu, A. Expression of follicle- stimulating hormone receptor in tumor blood vessels / A. Radu, C. Pichon, P. Camparo [et al.] //New England Journal of Medicine. – 2010. – T. 363. – №. 17. – P. 1621–1630.
129. Raivio, T. Constitutional delay of puberty versus congenital hypogonadotropic hypogonadism: Genetics, management and updates / T. Raivio, P. J. Miettinen //Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2019. – T. 33. – №. 3 – P. 101316.
130. Raivio, T. Treatment of gonadotropin-deficient boys with recombinant human FSH: long-term observation and outcome / T. Raivio, A. M. Wikström, L. Dunkel //European Journal of Endocrinology. – 2007. – T. 156. – №. 1. – P. 105–111.

131. Rastrelli, G. Treatment of Hypogonadism. In: Simoni M., Huhtaniemi I. (eds) Endocrinology of the Testis and Male Reproduction. Endocrinology. – Springer. – 2017.
132. Regadera, J. Androgen receptor expression in Sertoli cells as a function of seminiferous tubule maturation in the human cryptorchid testis / J. Regadera, F. Martínez– García, P. González– Peramato [et al.] //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2001. – T. 86. – №. 1. – P. 413–421.
133. Reinehr, T. Characteristic dynamics of height and weight in preschool boys with constitutional delay of growth and puberty or hypogonadotropic hypogonadism / T. Reinehr, E. Hoffmann, J. Rothermel [et al.] // Clinical endocrinology. – 2019. – T. 91. - №. 3. – P. 424–431.
134. Rey, R. A. Male hypogonadism: an extended classification based on a developmental, endocrine physiology-based approach / R. A. Rey, R. P. Grinspon, S. Gottlieb [et al.] //Andrology. – 2013. – T. 1. – №. 1. – P. 3–16.
135. Rey, R. A. Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development / R. A. Rey, R. P. Grinspon //Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2011. – T. 25. – №. 2. – P. 221–238.
136. Rey, R. A. Unexpected mosaicism of R201H– GNAS1 mutant– bearing cells in the testes underlie macro– orchidism without sexual precocity in McCune–Albright syndrome / R. A. Rey, M. Venara, R. Coutant [et al.] //Human Molecular Genetics. – 2006. – T. 15. – №. 24. – P. 3538–3543.
137. Rey, R. Testicular dysgenesis does not affect expression of anti– müllerian hormone by Sertoli cells in premeiotic seminiferous tubules / R. Rey, L. Al– Attar, F. Louis, //The American journal of pathology. – 1996. – T. 148. – №. 5. – P. 1689.
138. Ring, J. The Utility of Sex Hormone-Binding Globulin in Hypogonadism and Infertile Males / J. Ring, C. Welliver, M. Parenteau [et al.] // Journal of Urology. – 2017. – T. 197. - №5. – P. 1326–1331.
139. Rohayem, J. Inhibin B, AMH, but not INSL 3, IGF 1 or DHEAS support differentiation between constitutional delay of growth and puberty and

- hypogonadotropic hypogonadism / J. Rohayem, E. Nieschlag, S. Kliesch [et al.] // *Andrology*. – 2015. – T. 3. – №. 5. – P. 882–887.
140. Rohayem, J. Testicular growth and spermatogenesis: new goals for pubertal hormone replacement in boys with hypogonadotropic hypogonadism-a multicentre prospective study of hCG/rFSH treatment outcomes during adolescence / J. Rohayem, B. P. Hauffa, M. Zacharin [et al.] // *Clinical endocrinology*. – 2017. – T. 86. – №. 1. – P. 75–87.
 141. Saleem, M. Clinical and Biochemical Characteristics of Male Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism Patients: A Retrospective Cross Sectional Study / M. Saleem, S. A. Khan, M. M. M. Khan, [et al.] // *International Journal of Fertility & Sterility*. – 2023. – T. 17. – №. 1. – P. 57–60.
 142. Salenave, S. Kallmann's syndrome: a comparison of the reproductive phenotypes in men carrying KAL1 and FGFR1/KAL2 mutations / S. Salenave, P. Chanson, H. Bry [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2008. – T. 93. – №. 3. – P. 758–763.
 143. Santern, R. Episodic luteinizing hormone secretion in man / R. Santern, C. Bardin // *J Clin Investig*. – 1973. – T. 52. – P. 2617–2628.
 144. Sarfati, J. A comparative phenotypic study of kallmann syndrome patients carrying monoallelic and biallelic mutations in the prokineticin 2 or prokineticin receptor 2 genes / J. Sarfati, A. Guiochon– Mantel, P. Rondard, // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2010. – T. 95. – №. 2. – P. 659–669.
 145. Sato, N. Treatment situation of male hypogonadotropic hypogonadism in pediatrics and proposal of testosterone and gonadotropins replacement therapy protocols / N. Sato, T. Hasegawa, Y. Hasegawa [et al.] // *Clinical Pediatric Endocrinology*. – 2015. – T. 24. – №. 2. – P. 37–49.
 146. Schwartz, N. B. Neuroendocrine regulation of reproductive cyclicity // *Neuroendocrinology in physiology and medicine*. – 2000. – P. 135–145.
 147. Segal, T. Y. Role of gonadotropin-releasing hormone and human chorionic gonadotropin stimulation tests in differentiating patients with hypogonadotropic

- hypogonadism from those with constitutional delay of growth and puberty / T. Y. Segal, A. Mehta, A. Anazodo [et al.] //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2009. – T. 94. – №. 3. – P. 780–785.
148. Seminara, S. B. Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's syndrome): pathophysiological and genetic considerations / S. B. Seminara, F. J. Hayes, W. F. Crowley Jr //Endocrine reviews. – 1998. – T. 19. – №. 5. – P. 521–539.
149. Seminara, S. B. Perspective: the importance of genetic defects in humans in elucidating the complexities of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis / S. B. Seminara, W. F. Crowley //Endocrinology. – 2001. – T. 142. – №. 6. – P. 2173–2177.
150. Sequera, A. M. Basal ultrasensitive LH assay: a useful tool in the early diagnosis of male pubertal delay? / A. M. Sequera, H. L. Fideleff, H. R. Boquete [et al.] //Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. – 2002. – T. 15. – №. 5. – P. 589–596.
151. Shankar, R. R. Corifollitropin Alfa Combined with Human Chorionic Gonadotropin in Adolescent Boys with Hypogonadotropic Hypogonadism / R. R. Shankar, S. Shah, H. K. Joeng [et al.] //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2022. – T. 107. – №. 7. – P. 2036–2046.
152. Sheng, H. Z. Early steps in pituitary organogenesis / H. Z. Sheng, H. Westphal //Trends in Genetics. – 1999. – T. 15. – №. 6. – P. 236–240.
153. Shiraishi, K. Assessment of quality of life during gonadotrophin treatment for male hypogonadotropic hypogonadism / K. Shiraishi, S. Oka, H. Matsuyama //Clinical Endocrinology. – 2014. – T. 81. – №. 2. – P. 259–265.
154. Smals, A. G. Predictive value of luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) bolus testing before and after 36-hour pulsatile LHRH administration in the differential diagnosis of constitutional delay of puberty and male hypogonadotropic hypogonadism / A. G. Smals, A. R. Hermus, G. H. Boers [et al.] //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1994. – T. 78. – №. 3. – P. 602–608.

155. Stamou, M. I. Discovering genes essential to the hypothalamic regulation of human reproduction using a human disease model: adjusting to life in the “– omics” era / M. I. Stamou, K. H. Cox, W. F. Crowley Jr //Endocrine reviews. – 2015. – T. 36. – №. 6. – P. 603–621.
156. Stamou, M. I. Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism / M. I. Stamou, N. A. Georgopoulos //Metabolism. – 2018. – T. 86. – P. 124–134.
157. Sukumar, S. P. Diagnostic utility of testosterone priming prior to dynamic tests to differentiate constitutional delay in puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism / S. P. Sukumar, A. Bhansali, N. Sachdeva [et al.] //Clinical endocrinology. – 2017. – T. 86. – №. 5. – P. 717–724.
158. Sun, Q. H. Role of gonadotropin-releasing hormone stimulation test in diagnosing gonadotropin deficiency in both males and females with delayed puberty / Q. H. Sun, Y. Zheng, X. L. Zhang [et al.] //Chinese medical journal. – 2015. – T. 128. – №. 18. – P. 2439–2443.
159. Trabado, S. Insulin-like peptide 3 (INSL3) in men with congenital hypogonadotropic hypogonadism/Kallmann syndrome and effects of different modalities of hormonal treatment: a single– center study of 281 patients / S. Trabado, L. Maione, H. Bry-Gauillard // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2014. – T. 99. – №. 2. – P. 268–275.
160. Trarbach, E. B. Genetic insights into human isolated gonadotropin deficiency / Trarbach, E. B., Silveira, L. G., & Latronico, A. C. / E. B. Trarbach, L. G. Silveira, A. C. Latronico //Pituitary. – 2007. – T. 10. – P. 381–391.
161. Tremblay, J. J. Molecular regulation of steroidogenesis in endocrine Leydig cells //Steroids. – 2015. – T. 103. – P. 3–10.
162. Valdes-Socin, H. Hypogonadism in a patient with a mutation in the luteinizing hormone beta– subunit gene / H. Valdes– Socin, R. Salvi, A. F. Daly [et al.] //New England Journal of Medicine. – 2004. – T. 351. – №. 25. – P. 2619–2625.

163. Vander Borgh, M. Fertility and infertility: Definition and epidemiology / M. Vander Borgh, C. Wyns //Clinical biochemistry. – 2018. – T. 62. – P. 2–10.
164. Varimo, T. Childhood growth in boys with congenital hypogonadotropic hypogonadism / T. Varimo, M. Hero, E. M. Laitinen [et al.] //Pediatric research. – 2016. – T. 79. – №. 5. – P. 705–709.
165. Varimo, T. Congenital hypogonadotropic hypogonadism, functional hypogonadotropism or constitutional delay of growth and puberty? An analysis of a large patient series from a single tertiary center / T. Varimo, P. J. Miettinen, J. Käsäkoski [et al.] //Human Reproduction. – 2017. – T. 32. – №. 1. – P. 147–153.
166. Virtanen, H. E. Development and descent of the testis in relation to cryptorchidism / H. E. Virtanen, D. Cortes, E. Rajpert-De Meyts [et al.] //Acta paediatrica. – 2007. – T. 96. – №. 5. – P. 622–627.
167. Vizeneuve A. et al. Congenital hypogonadotropic hypogonadism during childhood: presentation and genetic analyses in 46 boys /A. Vizeneuve, A. Hilfiger, J. Bouligand, //PLoS One. – 2013. – T. 8. – №. 10. – P. 1–10.
168. Waldhauser, F. Pulsatile secretion of gonadotropins in early infancy / F. Waldhauser, G. Weissenbacher, H. Frisch [et al.] //European journal of pediatrics. – 1981. – T. 137. – P. 71–74.
169. Wilson, D. A. Evaluation of the buserelin stimulation test in diagnosing gonadotropin deficiency in males with delayed puberty / D. A. Wilson, P. L. Hofman, H. L. Miles [et al.] //The Journal of pediatrics. – 2006. – T. 148. – №. 1. – P. 89–94.
170. Xu H. Y. Regulation of anti-Müllerian hormone (AMH) in males and the associations of serum AMH with the disorders of male fertility / H. Y. Xu, H. X. Zhang, Z. Xiao [et al.] //Asian journal of andrology. – 2019. – T. 21. – №. 2. – P. 109.
171. Young, J. Clinical management of congenital hypogonadotropic hypogonadism / J. Young, C. Xu, G. E. Papadakis [et al.] //Endocrine reviews. – 2019. – T. 40. – №. 2. – P. 669–710.

172. Young, J. Testicular anti-mullerian hormone secretion is stimulated by recombinant human FSH in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism / J. Young, P. Chanson, S. Salenave //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2005. – T. 90. – №. 2. – P. 724–728.
173. Zacharin M. Addition of recombinant follicle-stimulating hormone to human chorionic gonadotropin treatment in adolescents and young adults with hypogonadotropic hypogonadism promotes normal testicular growth and may promote early spermatogenesis / M. Zacharin, M. A. Sabin, V. V. Nair [et al.] //Fertility and sterility. – 2012. – T. 98. – №. 4. – P. 836–842.