

На правах рукописи

ЧЕРЕДНИКОВА
Ксения Александровна

**КОНСТИТУЦИОНАЛЬНАЯ ЗАДЕРЖКА РОСТА
И ПУБЕРТАТА У МАЛЬЧИКОВ:
НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОСОБЕННОСТИ, ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ**

14.01.08 Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Саратов-2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

ФИЛИНА Наталья Юрьевна,
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

НИКИТИНА Ирина Леоровна,
доктор медицинских наук, доцент;
ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский
центр имени В.И. Алмазова»
Минздрава России; кафедра детских
болезней Института медицинского
образования; заведующий кафедрой;
МАЛИЕВСКИЙ Олег Артурович,
доктор медицинских наук, профессор;
ФГБОУ ВО «Башкирский
государственный медицинский
университет» Минздрава России;
кафедра госпитальной педиатрии;
профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 20__ г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.094.05 при ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале библиотеки по адресу: г. Саратов, ул. 53-й Стрелковой Дивизии, 6/9, к. 5 – и на сайте (<http://www.sgmru.ru/sci/disssov>) ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 20__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук

Липатова Татьяна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

По данным современных исследований, до 75% причин низкорослости у детей приходится на конституциональную задержку роста и пубертата (КЗРП) [Дедов И.И., 2009; Zhu J., 2015]. В качестве этиологических причин КЗРП рассматриваются молекулярные нарушения в системе «соматотропный гормон (СТГ) – инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1)» [Шандин А.Н., 2011], аномалии развития нейронов гонадотропин-рилизинг-гормона [Grossman A.V., 2019], расстройства синтеза и/или секреции СТГ [Касаткина Э.П., 2002], взаимодействия ИФР-1 с клетками-мишенями [Hermanussen M., 2003], нарушение в работе нейромедиаторной кинспептиновой системы [Tena-Sempere M., 2010] и др. Однако, несмотря на интенсивное накопление научных данных, КЗРП остается спорной междисциплинарной патологией.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время нет единого мнения о тактике ведения пациентов с КЗРП и проблема терапии остается предметом многочисленных дискуссий [Дедов И.И., 2004; Grote F.K., 2008]. Ряд исследователей рассматривают КЗРП как крайний вариант нормы, выбирая наблюдательную тактику, основывающуюся на благоприятном прогнозе финального роста у таких детей за счет позднего закрытия зон роста [Атанесян Р.А., 2014]. При этом не учитываются негативные психосоциальные и медицинские последствия длительной задержки пубертата и медленного роста. Исследования показывают, что только 47% детей с КЗРП достигают целевого роста [Шандин А.Н., 2011]. Длительный дефицит андрогенов, развивающийся при КЗРП, приводит к развитию остеопении [Пушкина С.А., 2004], нарушению липидного обмена с тенденцией к метаболическим расстройствам, позднее половое развитие повышает риск репродуктивных расстройств в будущем [Дедов И.И., 2002]. Подростки с КЗРП плохо адаптируются в обществе, реализация низкорослых пациентов в профессиональном плане ниже национального уровня на 20%, что влечет за собой резкое снижение качества жизни [Кучумова О.В., 2008]. Указанные данные свидетельствуют о том, что вопрос КЗРП выходит за рамки сугубо медицинской проблемы и носит социальный характер, что делает актуальным дальнейшие исследования.

Цель исследования: разработать персонифицированную программу ведения мальчиков-подростков с конституциональной задержкой роста и пубертата на основании динамической комплексной оценки нейроэндокринного, психологического статуса пациентов.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности клинико-гормональных показателей мальчиков с конституциональной задержкой роста и пубертата в зависимости от длительности задержки полового развития.
2. Изучить динамику уровня выработки и взаимосвязей кисспептина, гонадотропинов, маркеров функции клеток Сертоли (ингибина Б и антимюллерова гормона), тестостерона в зависимости от длительности задержки полового развития и на фоне медикаментозного старта пубертата.
3. Оценить качество жизни, психологические особенности мальчиков с конституциональной задержкой роста и пубертата.
4. Провести сравнительную оценку эффективности современных методов медикаментозной инициации пубертата у мальчиков-подростков с конституциональной задержкой роста и пубертата.
5. Разработать программу персонифицированного подхода к ведению пациентов с конституциональной задержкой роста и пубертата.

Научная новизна исследования

Впервые проведено комплексное клинико-лабораторно-инструментальное обследование мальчиков-подростков с КЗРП, включающее биоимпедансный анализ, исследование уровня кисспептина, маркеров функции клеток Сертоли (антимюллерова гормона – АМГ, ингибина Б), показателей качества жизни и психологического статуса пациентов с КЗРП.

Выявлены расстройства центральной регуляции нейроэндокринных механизмов старта пубертата в виде нарушения физиологических взаимосвязей кисспептина с гормонами гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, сопровождающиеся стойким снижением уровня тестостерона, лютеонизирующего гормона (ЛГ), ингибина Б и нарастанием АМГ, кисспептина по мере увеличения задержки пубертата.

Выявлены признаки формирования метаболических и пресаркопенических нарушений в виде прогрессирующего снижения показателей активной клеточной (АКМ), скелетно-мышечной (СММ), тощей массы (ТМ) и стойкого увеличения жировой компоненты по мере увеличения сроков задержки пубертата.

Установлено, что подростки с КЗРП имеют выраженное снижение качества жизни по сравнению со здоровыми сверстниками по шкалам физического, эмоционального, социального и ролевого функционирования. Доказано отрицательное влияние задержки роста и пубертата у подростков на психоэмоциональный статус и социальную адаптацию.

Показано, что нарушения метаболического, нейроэндокринного и психологического статуса у мальчиков с КЗРП эффективно купируются после инициирующей пубертат терапии препаратами тестостерона.

Разработана программа персонифицированного подхода к ведению пациентов с КЗРП, основывающаяся на математическом анализе совокупности клинических, метаболических, нейроэндокринных и психологических параметров пациентов с КЗРП.

Теоретическая и практическая значимость работы

В работе обоснована необходимость комплексного подхода к ведению мальчиков с КЗРП в период пубертата, включающего исследование компонентного состава тела, определение уровня ксипептина, ингибина Б, АМГ, оценку качества жизни и психологического статуса пациентов.

Обосновано использование биоимпедансометрии у мальчиков с КЗРП с целью оценки риска развития метаболических нарушений при длительных сроках задержки пубертата

Доказана необходимость проведения инициирующей пубертат терапии у мальчиков-подростков с КЗРП при наличии признаков метаболических, нейроэндокринных и психологических расстройств.

Разработана и внедрена в работу программа персонифицированного подхода к тактике ведения пациентов с КЗРП, позволяющая оценить совокупность клинико-лабораторных данных конкретного пациента для назначения стимулирующей пубертат терапии.

Методология и методы исследования

Теоретический этап исследования включал в себя поиск и анализ литературных данных, указывающих на наличие метаболических, гормональных и психосоматических изменений у мальчиков с КЗРП при длительном сроке задержки полового созревания. Целью эмпирических этапов исследования явилось подтверждение обозначенной гипотезы.

Положения, выносимые на защиту:

1. По мере увеличения длительности задержки полового развития у 96% мальчиков-подростков с конституциональной задержкой роста и пубертата отмечается прогрессирование нарушений клинического, метаболического и гормонального статуса.
2. Задержка полового развития и прогрессирующее отставание в росте у мальчиков с конституциональной задержкой роста и пубертата сопровождается выраженным нарушением психологического статуса и качества жизни.
3. Инициация пубертата с использованием андрогенов и анаболических стероидных средств имеет различную эффективность в коррекции метаболических, нейроэндокринных и психологических нарушений у

мальчиков с конституциональной задержкой роста и пубертата. Наибольшая эффективность доказана при использовании препаратов тестостерона.

4. Разработанная программа персонифицированного подхода ведения пациентов с КЗРП позволяет обосновать индивидуальную тактику наблюдения и лечения пациентов.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов подтверждается достаточной выборкой пациентов, использованием современных методов обследования и статистической обработки полученных данных с использованием непараметрических методов одномерной статистики.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.08 – «Педиатрия» (медицинские науки), пункту один: рост, физическое, половое и нервно-психическое развитие, состояние функциональных систем ребёнка.

Апробация и внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования доложены на научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые – от технологий XXI века к практическому здравоохранению» (Самара, 2016г.), на IV Всероссийском научном медицинском форуме молодых ученых с международным участием «Белые цветы» (Казань, 2017г.), на Всероссийской молодежной медицинской конференции с международным участием «Алмазовские чтения – 2018» (Санкт-Петербург, 2018г.), на конкурсе молодых ученых XXI конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2019г.).

Результаты исследования внедрены в клиническую практику детского эндокринологического отделения клинической больницы им. С.П. Миротворцева г. Саратова.

Личное участие автора в проведении исследования

Автором проведены все этапы подготовки и осуществления работы, сделан анализ современной отечественной и зарубежной научной литературы, осуществлено клиническое ведение больных. Разработана электронная база данных, выполнен статистический анализ полученных результатов.

По материалам диссертации опубликовано 14 работ, из них 3 статьи в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертационного исследования, 1 статья в журнале, индексируемом в международной базе SCOPUS.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 141 листе машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания пациентов и методов исследования, 3

глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 154 ссылки, из них 71 отечественную и 83 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 34 таблицами, 4 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика обследуемых пациентов и дизайн исследования

Основную группу составили 70 мальчиков 14–14,5 лет с диагнозом КЗРП. Критерии включения: физическое развитие SDS роста $-2,0$ и ниже, половое развитие 1-ая стадия по шкале Таннера, объем гонад по данным орхиометрии менее 4 мл. Критерии исключения: наличие у пациентов тяжелой сопутствующей соматической патологии; задержка роста, обусловленная СТГ-дефицитом, гипотиреоз, истинный гипогонадизм; соматогенная и семейная формы задержки роста. Группа сравнения: 30 здоровых мальчиков 14–15 лет с нормальными показателями роста и физиологическим течением пубертата.

Исследование включало четыре этапа, представленных на рис. 1.



Рис. 1. Дизайн исследования

Все пациенты (с 15 лет) или их законные представители (в 14 лет) подписывали письменное информированное согласие для участия в исследовании.

Исследование одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России по контролю над исследовательскими работами с участием человека (протокол №2 от 02.10.2016 года).

Общеклинические методы исследования

Клиническое обследование включало в себя оценку жалоб, изучение анамнеза жизни и заболевания. Оценивались сроки начала видимого отставания в росте, динамика скорости роста пациентов (SDS скорости роста). Для выявления отягощенной наследственности по задержке пубертата и/или низкорослости составлялись генеалогические карты пациентов. Оценка физического развития включала в себя измерение роста, массы тела, индекса массы тела (ИМТ), коэффициента стандартного отклонения (SDS роста), SDS ИМТ (приложение Auxology [Kromeyer-Hauschild K., 2001]). Половое развитие оценивалось по стадиям шкалы Таннера [Tanner J.M., 1970].

Лабораторные методы исследования

В ходе исследования были определены базальные уровни тиреотропного гормона, свободного тироксина, ИФР-1, пролактина, тестостерона, ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), ингибина Б, АМГ, киспептина сыворотки крови методом иммуноферментного анализа на аппарате IMMULITE 2000 XPr и иммунохимическим методом на аппарате ARCHITECT i2000SR (Siemens, Германия). Для исключения СТГ-дефицита пациентам основной группы проводилась клофелиновая проба. Для исключения истинного гипогонадизма проводилась проба с трипторелином.

Инструментальные методы диагностики

Всем пациентам основной группы проводилась рентгенография костей запястья левой кисти с лучезапястным суставом для определения костного возраста и степени его отставания от биологического по методике Greulich-Pyle [Greulich W.W., 1959]. Ультразвуковое исследование (УЗИ) гонад проводилось аппаратом Medison SA 9900 (Южная Корея), оценка компонентного состава тела осуществлялась методом биоимпедансометрии аппаратом ABC-02 «МЕДАСС» (Россия).

Методы оценки качества жизни и психологического статуса пациентов

В исследовании использовались: опросник оценки качества жизни PedsQL™ 4.0. (вопросы общего модуля для подростков в возрасте 12–15 лет и их родителей), тест тревожности Кондаша, тест самооценки психических состояний Айзенка (блок агрессивность), шкала оценки депрессии центра эпидемиологических исследований США в адаптации М.Ю. Дробизева.

Статистические методы обработки данных

Статистическая обработка данных была проведена при помощи программы XL Statistics version 7.0 (Rodney Carr, Австралия, 1998) и Microsoft Excel, 2010. Все данные были представлены в виде медианы (Me) с указанием величин 1-го и 3-го квартилей ([Q1; Q3]), соответствующих 25 и 75 перцентилем. Для оценки статистических отличий количественных признаков между двумя независимыми группами использовался непараметрический критерий Манна – Уитни, между трех и более групп – критерий Краскела – Уолиса. Для определения отличий по качественным признакам использован точный критерий Фишера. Для оценки достоверности различий между исходными и полученными после терапии данными, внутри одной группы был использован непараметрический Т-критерий Уилкоксона. Оценка эффективности терапии проводилась методом сравнения частот бинарных признаков с построением таблицы сопряженности и расчетом критерия χ^2 с поправкой Йетса, а в случае малого числа значения в группах (< 5) – точного критерия Фишера (ϕ^*). Корреляционный анализ показателей проведен с использованием коэффициента Спирмена (r). С целью выделения совокупности наиболее сильно взаимосвязанных между собой признаков применен факторный анализ.

Результаты собственных исследований

Расширенное клинико-лабораторно-инструментальное обследование мальчиков-подростков с КЗРП на этапе наблюдения проводилось дважды – в 14 и 15 лет. При первичном обращении (Me возраста обращения – 14,3 [14,0; 14,5] лет) мальчики с КЗРП имели выраженное отставание в физическом развитии по сравнению со здоровыми сверстниками, что проявлялось достоверно низкими значениями SDS роста и SDS скорости роста (табл. 1).

Таблица 1

Ауксологическая характеристика пациентов, Me [Q1; Q3]

Исследуемые показатели	Пациенты с КЗРП в 14 лет (n = 70)	Пациенты с КЗРП в 15 лет (n = 67)	Группа сравнения (n = 30)	p ¹	p ²	p ³
SDS роста	-2,1 [-2,3; -2,0]	-2,3 [-2,5; -2,0]	1,2 [-0,8; 1,9]	0,00001	0,006	0,003
SDS ИМТ	-1,15 [- 1,79; -0,62]	-1,32 [-1,8; -1,1]	0,93 [-0,1; 1,6]	0,037	0,0017	0,001
SDS скорости роста	-3,98 [-5,25; -2,87]	-4,32 [-5,25; -2,96]	1,54 [-1,01; 3,2]	0,009	0,003	0,001

Примечание: p¹ достоверность различий между группами пациентов с КЗРП в 14 и 15 лет и группой сравнения по критерию Краскела – Уолиса; p² достоверность различий между группой пациентов с КЗРП в 14 лет и группой сравнения по критерию Манна – Уитни; p³ достоверность различий между группой пациентов с КЗРП в 15 лет и группой сравнения по критерию Манна – Уитни.

К 15 годам степень отставания существенно увеличилась, что свидетельствовало о нарастании биологической незрелости пациентов.

В 14 лет по данным рентгенографии зон роста у всех мальчиков с КЗРП костный возраст отставал от паспортного на 2–2,5 года, то к 15 годам у 70% пациентов степень отставания увеличилась до 3 и более лет.

Задержка роста, а также отставание костного возраста, являлись показанием к оценке уровня секреции гормона роста. Показатель стимулированной секреции СТГ у пациентов составил 15,2 [13,5; 26] нг\мл, что подтверждало отсутствие дефицита гормона роста. Однако при нормальном выбросе СТГ уровень ИФР-1 у 14-летних мальчиков с КЗРП был в два раза ниже, чем у здоровых сверстников: 173 [110,2; 289,7] и 385 [220; 572] нг\мл соответственно ($p=0,002$), а к 15 годам снизился до 149 [105; 228] нг\мл ($p=0,001$), что указывало на отсутствие физиологической активации ростового фактора.

При оценке массы тела у 45% (32) 14-летних пациентов SDS ИМТ был значительно ниже, чем у здоровых сверстников и указывал на наличие дефицита веса. К 15 годам выраженность белково-энергетической недостаточности у мальчиков с КЗРП существенно возросла (табл.1). Однако, несмотря на прогрессирующий дефицит массы тела, по результатам биоимпедансометрии у мальчиков с КЗРП было отмечено достоверное повышение ЖМ и снижение показателей активных тканей (АКМ, СММ, ТМ), что имело выраженные отличия от здоровых сверстников (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика компонентного состава тела пациентов по результатам биоимпедансного анализа, Me [Q1; Q3]

Исследуемые показатели	Пациенты с КЗРП в 14 лет (n = 70)	Пациенты с КЗРП в 15 лет (n = 67)	Группа сравнения (n = 30)	p^1	p^2	p^3
АКМ (кг/м ²)	5,93 [4,7; 6,1]	5,6 [4,2; 5,8]	7,1 [6,3; 9,4]	0,05	0,001	0,001
СММ (кг/м ²)	6,95 [6,0; 7,1]	5,8 [5,4; 6,0]	9,0 [8,3; 10,0]	0,01	0,001	0,0001
ТМ (кг/м ²)	11,5 [10,0; 12,4]	10,7 [10,0; 11,5]	15,0 [14,3; 16,1]	0,01	0,001	0,001
ЖМ (кг/м ²)	4,8 [3,0; 5,2]	5,3 [3,7; 5,4]	3,55 [2,3; 3,9]	0,05	0,05	0,01

Примечание: p^1 достоверность различий между группами пациентов с КЗРП в 14 и 15 лет и группой сравнения по критерию Краскела – Уолиса; p^2 достоверность различий между группой пациентов с КЗРП в 14 лет и группой сравнения по критерию Манна – Уитни; p^3 достоверность различий между группой пациентов с КЗРП в 15 лет и группой сравнения по критерию Манна – Уитни.

К 15 годам парадоксальные метаболические сдвиги в виде увеличения ЖМ и прогрессивного снижения ТМ и СММ усилились, что свидетельствовало о нарастании скрытых метаболических нарушений и являлось предиктором к развитию саркопении, что согласуется с данными А.В. Безденежных и соавт. (2012) и Н.Р. Seung et al (2014) (табл. 2).

Особое внимание уделялось оценке полового развития мальчиков с КЗРП. В 14-летнем возрасте объем гонад пациентов по результатам орхиометрии составил 3,0 [2,0; 3,0] мл, по данным УЗИ – 2,8 [2,1; 3,7] мл, что было достоверно ниже, чем в группе сравнения (16 [12; 18] мл и 15,4 [13,7; 18,3] мл по данным орхиометрии и УЗИ соответственно, ($p=0,0001$)). К 15 годам только 4% (3) мальчиков с КЗРП имели признаки начала пубертата в виде увеличения объема гонад более 4 мл. У остальных пациентов сохранялись допубертатные значения, что указывало на функциональную незрелость половой системы. Уровень половых гормонов у 14-летних пациентов также соответствовал допубертатным значениям (табл. 3).

Таблица 3

Показатели гормонального профиля пациентов, Ме [Q1; Q3]

Исследуемые показатели	Пациенты с КЗРП в 14 лет (n = 70)	Пациенты с КЗРП в 15 лет (n = 67)	Группа сравнения (n = 30)	p^1	p^2	p^3	p^4
ЛГ, мЕ\л	1,55 [0,1; 3,7]	1,1 [0,05; 2,3]	3,4 [2,7; 5,1]	0,017	0,003	0,001	0,7
ФСГ, мЕ\л	1,6 [0,1; 3,21]	1,24 [0,49; 2,9]	1,3 [0,7; 2,1]	0,14	0,5	0,3	0,4
Общий тестостерон, нмоль\л	1,1 [0,69; 2,1]	0,98 [0,69; 3,0]	18,0 [15,8; 20]	0,007	0,0001	0,0001	0,51
АМГ, нг\мл	17,7 [16; 28,9]	31,5 [15,7; 52,8]	1,9 [0,3; 2,5]	0,0000 1	0,0003	0,0001	0,003
Ингибин Б, пг\мл	152,5 [138; 188]	143 [126,8; 182]	202 [175; 220]	0,007	0,001	0,001	0,002
Киспептин, пг\мл	260,2 [206; 360]	377 [173; 442]	191 [183; 195]	0,0001	0,006	0,005	0,01

Примечание: p^1 достоверность различий между группами пациентов с КЗРП в 14 и 15 лет и группой сравнения по критерию Краскела – Уолиса; p^2 достоверность различий между группой пациентов с КЗРП в 14 лет и группой сравнения по критерию Манна – Уитни; p^3 достоверность различий между группой пациентов с КЗРП в 15 лет и группой сравнения по критерию Манна – Уитни; p^4 достоверность различий между группами пациентов с КЗРП в 14 и 15 лет по критерию Манна – Уитни.

При достижении 15 лет показатели общего тестостерона и ЛГ по-прежнему были достоверно ниже уровня здоровых сверстников и не имели положительной динамики по сравнению с результатами, полученными в 14 лет.

В современной клинической практике изучения половой патологии особый интерес представляет исследование гормонов репродукции второго уровня, к которым относятся маркеры функции клеток Сертоли – ингибин Б и АМГ [Райгородская Н.Ю., 2015]. При физиологическом течении пубертата уровень ингибина Б нарастает прямо пропорционально стадии полового созревания [Coutant R., 2010], АМГ, напротив, имеет высокий уровень в постнатальном периоде и постепенно снижается к периоду наступления половой зрелости [Него М., 2012].

В исследовании у 14-летних мальчиков с КЗРП уровень ингибина Б был достоверно ниже, а АМГ выше, чем у здоровых сверстников, что соответствовало клинической картине допубертатного развития (табл. 3). К 15 годам вместо физиологического нарастания ингибин Б достоверно снизился, а уровень АМГ, наоборот, возрос, что свидетельствовало о нарушении созревания репродуктивной системы у мальчиков с КЗРП (табл. 3).

С целью оценки уровня дисрегуляции полового развития была определена концентрация кисспептина в сыворотке крови как основного нейроэндокринного регулятора старта пубертата. Определены его взаимосвязи с гонадотропными и половыми гормонами.

При нормальном течении полового созревания уровень кисспептина снижается обратно пропорционально увеличению стадии пубертата. При обследовании мальчиков с КЗРП в возрасте 14 лет уровень кисспептина был достоверно выше, чем у здоровых сверстников ($p = 0,006$). При оценке динамики уровня кисспептина наблюдалось достоверное нефизиологическое повышение уровня нейропептида к 15 годам ($p = 0,005$) (табл. 3). Патологическое нарастание кисспептина вместо физиологического снижения указывало на выраженные нейроэндокринные нарушения в регуляции старта пубертата при увеличении возраста подростков.

При оценке корреляционных взаимосвязей кисспептина и гонадотропинов у здоровых подростков была получена обратная связь средней силы между ЛГ и кисспептином и высокая отрицательная связь с ФСГ, что являлось отражением физиологической обратной связи в системе нейроэндокринной регуляции. У пациентов с КЗРП значимой взаимосвязи между кисспептином и гонадотропинами получено не было, что указывало на нарушения центральных механизмов активации пубертата (табл. 4).

При оценке взаимосвязи кисспептина с периферическими гормонами была получена высокая прямая связь между кисспептином и АМГ в обеих группах, отрицательные корреляционные связи средней силы между ингибином Б и кисспептином, а также тестостероном и кисспептином (табл. 4). Выявленное сохранение периферических взаимодействий кисспептина, несмотря на

прогрессивное повышение его уровня на фоне удлинения периода задержки пубертата, свидетельствует о функциональности «транзиторного гипогонадизма» у подростков с КЗРП.

Таблица 4

Анализ корреляционных взаимосвязей кисспептина и гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси

Кисспептин	ЛГ	ФСГ	Тестостерон	Ингибин Б	АМГ
Пациенты с КЗРП в 15 лет (n = 67)					
Кисспептин	r = -0,1; p > 0,05	r = -0,05; p > 0,05	r = -0,5; p = 0,0001	r = -0,44; p = 0,004	r = 0,7; p = 0,0001
Группа сравнения (n = 30)					
Кисспептин	r = -0,5; p = 0,001	r = -0,8; p = 0,001	r = -0,4; p = 0,0004	r = -0,4; p = 0,002	r = 0,6; p = 0,0001

Таким образом, установлено, что у мальчиков с КЗРП по мере увеличения возраста нарастает выраженность задержки физического развития и нейроэндокринных нарушений, сопровождающихся метаболическими и пресаркопеническими расстройствами. Отсутствие пубертатной активации половых желез у пациентов с КЗРП происходит на фоне прогрессивного повышения уровня кисспептина. При корреляционном анализе выявлены нарушения физиологии взаимосвязей кисспептина с гонадотропинами (ЛГ и ФСГ), но с сохранением взаимодействий нейропептида с периферическими гормонами.

В психологическом статусе мальчиков с КЗРП у 52% (35) подростков наблюдался повышенный, а у 10% (7) пациентов очень высокий ($\phi^*_{эмп} = 3,469$) уровень тревоги. В группе сравнения повышенный уровень тревожности наблюдался только у 18% (5) подростков. Более чем у половины пациентов с КЗРП был получен достоверно повышенный и высокий уровень агрессивности ($\phi^*_{эмп} = 2,411$). При оценке шкалы депрессии у 74% (50) пациентов основной группы была выявлена субдепрессия ($\phi^*_{эмп} = 3,233$), у 8% (5) – высокий уровень депрессии. В группе сравнения признаки субдепрессии наблюдались у 13% (4) подростков.

Результаты оценки качества жизни мальчиков с КЗРП существенно отличались от показателей здоровых сверстников. Общая оценка качества жизни в основной группе составила 65 [60;8;73] баллов, что было достоверно ниже ($p = 0,004$) группы здоровых подростков (83 [70;95] балла). Достоверно низкие результаты были получены и при оценке отдельных шкал функционирования: физическое функционирование: 73 [69;2; 76,6] и 85 [80; 95] баллов в основной и группе сравнения соответственно ($p = 0,005$); эмоциональное функционирование: 70 [60;80] баллов в основной группе, 80 [75;85] – в группе

сравнения ($p = 0,005$); социальное функционирование: 70 [65;75] и 90 [85;95] баллов в основной и группе сравнения соответственно ($p = 0,0001$); ролевое функционирование: 60 [55;65] и 75 [65;85] баллов соответственно ($p = 0,002$).

Таким образом, отмечено выраженное отрицательное влияние низкорослости на качество жизни, психоэмоциональный статус и социальную адаптацию мальчиков с КЗРП.

Совокупность полученных клинических, метаболических, нейроэндокринных сдвигов, сопровождающихся психологическими нарушениями, свидетельствовала о необходимости проведения корригирующей терапии у пациентов с КЗРП.

Для оценки эффективности различных подходов ведения подростков с КЗРП все пациенты методом простой фиксированной рандомизации были поделены на три подгруппы.

В подгруппе А ($n = 25$) пациенты получали терапию андрогенами – тестостерон (смесь эфиров) (Омнадрен) в дозе 100 мг в/м 1 раз в месяц, курс терапии – 3 месяца (3 инъекции). В подгруппе Б ($n = 25$) – в/м инъекции анаболических стероидных средств – нандролон (Ретаболил) в дозе 400 мкг/кг 1 раз в месяц, курс терапии – 3 месяца (3 инъекции). В подгруппе В ($n = 17$), составившей контрольную подгруппу, пациенты лечение не получали. Планируемые лечебные мероприятия проводились в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по ведению детей с эндокринными заболеваниями [Дедов И.И., 2014].

Через шесть месяцев после окончания терапии препаратами тестостерона у 96% (24) пациентов подгруппы А были отмечены клинические признаки наступления пубертата: объем гонад по данным УЗИ составил 7,8 [4,6; 9,4] мл ($p=0,005$), SDS роста увеличился до -1,5 [-1,7; -1,1] ($p = 0,006$), SDS скорости роста до -0,21 [-1,01; 0,47] ($p = 0,002$), что указывало на достоверную прибавку в росте. Костный возраст не имел выраженного ускорения и отставал от биологического на 1,5 – 2 года, что соответствовало росту. После инициации пубертата SDS ИМТ пациентов повысился до 0,86 [-0,2; 1,05] ($p = 0,001$), по данным биоимпедансометрии отмечено достоверное повышение уровня ТМ – 12,6 [11,3; 14,6] кг/м² ($p = 0,001$), АКМ – 6,9 [6,4; 7,2] кг/м² ($p = 0,006$) и СММ – 7,4 [7,1; 8,5] кг/м² ($p = 0,02$), со значительным снижением показателя ЖМ – 3,8 [2,4; 4,5] кг/м² ($p = 0,01$), что свидетельствовало о нормализации процессов метаболизма.

По данным лабораторного исследования у пациентов подгруппы А выявлено достоверное повышение ИФР-1, что указывало на активацию ростового фактора (табл. 5).

Таблица 5

Динамика лабораторных показателей пациентов исследуемых подгрупп за период исследования, Ме [Q1; Q3]

Показатели	Подгруппа А (n = 25)		Подгруппа Б (n = 25)		Подгруппа В (n = 17)	
	Исходно	Через 6 мес. после терапии	Исходно	Через 6 мес. после терапии	Исходно	Через 9 мес. наблюдения
ИФР-1, нг\мл	201,5 [110,2; 310]	328* [190;403]	204,8 [104; 296]	285* ^{/©} [204; 290]	200 [128; 311]	207 ^{×/^} [115; 298,7]
Тестостерон, нмоль\л	0,69 [0,69; 2,79]	9,6* [4,7; 11,3]	1,49 [0,69; 1,88]	5,1* ^{/©} [0,96; 7,2]	0,96 [0,69; 2,9]	1,24 ^{×/^} [0,69; 4,8]
ЛГ, мЕ\л	1,2 [0,3; 1,2]	3,7* [2,8; 4,1]	1,2 [0,8; 2,3]	2,8* [0,4; 3,6]	1,5 [1,2; 1,8]	1,1 ^{×/^} [0,8; 1,7]
ФСГ, мЕ\л	1,4 [1,0; 1,8]	2,02 [1,4; 2,2]	1,3 [0,7; 1,9]	1,9 [0,6; 2,4]	1,9 [1,3; 3,2]	1,3 [0,9; 2,7]
Ингибин Б, пг\мл	158,3 [122,7; 180]	193,0* [161,8; 201]	154,0 [145,6; 185]	165,1 [©] [141; 183]	153 [143; 185,1]	150 [×] [138; 180]
АМГ, нг\мл	26,7 [16,3; 32,1]	5,8* [5,5; 7,1]	22,3 [10,9; 31,9]	15* ^{/©} [5,6; 30]	27,7 [16; 43,1]	23,0 ^{×/^} [17; 35,4]
Кисспептин, нг\мл	340,3* [227; 443,1]	136,4 [118,4; 170]	327,4 [286; 390,1]	301 [©] [190,5; 373]	338,5 [201; 328,9]	337 [×] [211; 324,7]

Примечание: *- достоверность различий между исходными и полученными после терапии данными пациентов внутри подгруппы по критерию Уилкоксона при $p < 0,05$;

© - достоверность различий между показателями подгруппы А и Б после лечения при $p < 0,05$ по критерию Манна – Уитни;

× - достоверность различий между показателями подгруппы А и В после лечения при $p < 0,05$ по критерию Манна – Уитни;

^ - достоверность различий между показателями подгруппы Б и В после лечения при $p < 0,05$ по критерию Манна – Уитни.

Через шесть месяцев после окончания терапии у пациентов подгруппы А отмечена активация функции собственной гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, что проявлялось достоверным повышением уровня общего тестостерона и ЛГ (табл. 5). Учитывая, что период выведения эфиров тестостерона составляет 4 недели после однократной инъекции, данные показатели можно рассматривать результатом активации собственных гонад.

Получено достоверное повышение уровня ингибина Б ($p = 0,006$), сопровождаемое стойким снижением АМГ ($p = 0,0001$), что указывало на

функциональную активность клеток Сертоли. Уровень кисспептина достоверно снизился до 136,4 [118,4; 170,0] нг\мл ($p = 0,002$) и соответствовал клинической стадии пубертата (табл. 5).

После медикаментозной терапии у пациентов подгруппы А отмечено улучшение психологического статуса: у 89% (22) пациентов ($\phi^*_{эмп} = 5,884$) снизился уровень тревожности, у 80% (20) мальчиков ($\phi^*_{эмп} = 0,388$) отмечено снижение уровня агрессии и у 60% (15) ($\phi^*_{эмп} = 3,627$) отсутствовали признаки депрессии, что указывало на благоприятное влияние стимулирующей пубертат терапии на психологический статус мальчиков-подростков с КЗРП.

На фоне улучшения показателей физического и полового развития у пациентов подгруппы А отмечено повышение показателей качества жизни, сравнимое с показателями здоровых подростков. Общий балл оценки качества жизни после терапии составил 80 [77; 82] баллов ($p = 0,002$). Достоверно высокие результаты были получены и при оценке шкал функционирования: физическое функционирование 82 [78,5; 84] балла ($p = 0,01$); эмоциональное функционирование 80 [80; 85] баллов ($p = 0,005$); социальное функционирование 85 [80; 85] баллов ($p = 0,001$) и ролевое функционирование 70 [65; 75] баллов ($p = 0,005$).

По результатам обследования пациентов подгруппы Б, получивших терапию нандролоном, признаки пубертата имели только 60% (15) мальчиков. Объем гонад пациентов увеличился до 6,0 [3,0; 8,0] мл ($p = 0,005$), однако, был достоверно ниже показателей пациентов подгруппы А, получивших терапию препаратами тестостерона ($p = 0,005$). При оценке физического развития у 72% (18) мальчиков подгруппы Б выявлено улучшение показателей SDS роста -1,9 [-2,3; -1,3] и SDS скорости роста -1,93 [-3,99; 0,02] ($p = 0,007$). Костный возраст отставал от биологического на 1,5 – 2 года и соответствовал росту. Показатель SDS ИМТ пациентов подгруппы Б увеличился до -0,27 [-0,9; 0,48] ($p = 0,03$), по данным биоимпедансометрии получено достоверное повышение ТМ: 10,7 [10,0; 11,5] и 12,3 [10,9; 13,1] кг/м² исходно и после терапии соответственно ($p = 0,05$). Однако, выраженной динамики со стороны АКМ, СММ и ЖМ получено не было, что свидетельствовало о сохранении метаболических расстройств.

По данным лабораторного обследования пациентов подгруппы Б получено значительное увеличение уровня ИФР-1 ($p = 0,003$). В профиле половых гормонов отмечено достоверное повышение уровня тестостерона и ЛГ, что указывало на активацию работы собственных гонад (табл. 5). Однако, уровень тестостерона был значимо ниже, чем у пациентов подгруппы А ($p = 0,003$). У всех пациентов получено достоверное снижение уровня АМГ ($p = 0,02$), однако, значимого увеличения ингибина Б получено не было, что указывало на сохранение функциональной незрелости клеток Сертоли. При оценке динамики

кисспептина, независимо от клинических исходов, достоверных изменений получено не было, что указывало на сохранение нейроэндокринных расстройств у пациентов (табл. 5).

При оценке психологического статуса у 70% (18) пациентов подгруппы Б снизился уровень тревожности ($F^*_{эмп} = 3,94$). Достоверных отличий от исходных данных по уровню агрессии и проявлениям депрессии получено не было, что свидетельствовало о сохранении психологического напряжения у пациентов.

У пациентов подгруппы Б на фоне терапии анаболическими стероидными средствами было получено достоверное повышение общего балла оценки качества жизни с 65 [60;71] до 78 [71; 82] баллов ($p = 0,01$). При разборе отдельных шкал функционирования достоверные отличия от исходных данных были получены только по шкале социального – 80 [75; 85] баллов ($p = 0,005$) и ролевого функционирования – 70 [65; 75] баллов ($p = 0,005$). Низкие показатели физического и эмоционального функционирования указывали на сохранение психологических проблем, связанных с самооценкой и внешним видом.

При наблюдении за пациентами, не получившими терапию (подгруппа В) и составившими контрольную подгруппу, самостоятельное наступление пубертата было отмечено только у одного пациента. У остальных пациентов достоверной положительной динамики показателей физического и полового развития за период наблюдения получено не было: результаты ауксологических, лабораторных и инструментальных исследований не имели статистических отличий от исходных данных.

При оценке психологического статуса и качества жизни пациентов подгруппы В достоверных отличий от исходных данных также выявлено не было, что указывало на сохранение нарушений в соматическом и психологическом статусе пациентов с КЗРП.

Учитывая полученные достоверные отличия в клинико-гормональном профиле пациентов с КЗРП, для оценки клинической эффективности различных подходов был применен метод сравнения частот бинарного признака в несвязанных группах. Выявлено, что вероятность наступления пубертата у пациентов с КЗРП при использовании выжидательной схемы в 16 раз ниже, чем при медикаментозной стимуляции тестостероном ($p = 0,001$, $\chi^2 = 30,4$) и в 10 раз ниже, чем при терапии анаболическими стероидами ($p = 0,001$, $\chi^2 = 12,5$). Терапевтическая эффективность препаратов тестостерона составила 96%, что, по сравнению с терапией анаболическими стероидами, на 36% эффективнее в отношении наступления пубертата и на 24% – в отношении ростового прогноза.

Таким образом, лучший терапевтический эффект был получен при использовании препаратов тестостерона. Использование данных препаратов

достоверно улучшало скорость роста без ускорения костного возраста, стимулировало развитие вторичных половых признаков без выраженной андрогенизации пациента. Побочных эффектов при терапии препаратами тестостерона и анаболическими стероидными средствами отмечено не было. Отсутствие лекарственных осложнений у пациентов свидетельствовало о безопасности терапии. По завершению курса у пациентов стойко сохранялся полученный эффект с последующей активацией синтеза эндогенного тестостерона. Инициация пубертата с применением препаратов тестостерона позволила эффективно снизить проявления психоэмоционального стресса и способствовала повышению качества жизни подростков с КЗРП.

Результаты работы свидетельствовали о том, что выжидательная тактика наблюдения за подростками с КЗРП в течение 12 – 18 месяцев часто является необоснованной. У мальчиков-подростков с КЗРП при увеличении длительности периода функциональной задержки пубертата наблюдалось ухудшение показателей физического развития, прогрессирующие метаболические, гормональные и нейроэндокринные сдвиги, что, в конечном итоге, требовало проведения иницирующей пубертат терапии. Однако важно было определить при какой совокупности клинико-лабораторных данных и в какой конкретный период подросток нуждается в проведении иницирующей пубертат терапии, в связи с чем была поставлена задача разработки программы персонализированного подхода к ведению пациентов с КЗРП.

Первым этапом разработки программы было проведение корреляционного анализа взаимосвязей всех изучаемых показателей пациентов в возрастном периоде с 14 до 15 лет.

При оценке клинических данных были получены отрицательные корреляционные связи между возрастом, показателями SDS роста, SDS ИМТ и степенью отставания костного возраста ($r = -0,61$, $r = -0,5$ и $r = -0,65$ соответственно), указывающие на прогрессирование задержки физического развития пациентов по мере увеличения возраста. Выявленная умеренная обратная связь между объемом гонад и SDS роста пациентов ($r = -0,5$) указывала на неблагоприятный прогноз самостоятельного вступления в пубертат.

Корреляционные показатели биоимпедансометрии свидетельствовали о риске формирования метаболических нарушений и их нарастании при сохранении ситуации «транзиторного гипогонадизма» у мальчиков с КЗРП, на что указывало наличие прямой связи между возрастом пациентов и степенью нарастания ЖМ ($r = 0,56$), обратной связи между ЖМ, SDS ИМТ, тестостероном и объемом гонад ($r = -0,5$, $r = -0,51$ и $r = -0,6$).

Анализ данных гормонального профиля выявил наличие умеренной обратной связи между ИФР-1, тестостероном, ингибином Б и возрастом

пациентов ($r = -0,57$; $r = -0,54$ и $r = -0,61$ соответственно), а также прямой связи между кисспептином, АМГ и возрастом пациентов ($r = 0,51$ и $r = 0,5$) на фоне прогрессирования задержки роста и полового развития.

При оценке показателей психологического статуса пациентов с КЗРП были выявлены обратные сильные связи между ростом, возрастом и общим баллом качества жизни ($r = -0,67$ и $r = -0,7$ соответственно). Получена прямая связь средней силы между возрастом, SDS роста и уровнем тревожности ($r = 0,65$ и $r = 0,5$ соответственно), а также обратная связь между ростом, уровнем тестостерона и тревожностью ($r = -0,67$ и $r = -0,54$ соответственно), свидетельствующие об ухудшении психологического статуса пациентов при отсутствии динамики роста и полового развития.

Вторым этапом разработки программы явилось проведение факторного анализа. Выделенные в ходе анализа корреляционной матрицы показатели составили общий массив объединенной совокупной дисперсии, из которой методом «каменистой сыпи» были выделены пять факторов, охватывающих 69,2% от общей дисперсии.

Первый фактор: возраст пациентов 15 лет и старше (23,8% от общей выборки дисперсии) имел многочисленные отрицательные связи с показателями физического (SDS роста, SDS ИМТ, костный возраст, ИФР-1) и полового развития (тестостерон, ингибин Б), что указывало на ухудшение клинико-гормональных показателей пациентов с увеличением возраста.

Второй фактор: SDS роста $-2,0$ и ниже (14,5% от общей выборки дисперсии) указывал на ухудшение клинических показателей физического развития пациентов с КЗРП.

Третий фактор: уровень тестостерона менее $3,5$ нмоль/л [Дедов И.И., 2014] (11,7% от общей выборки дисперсии) и четвертый фактор: объем гонад менее 4 мл (10,4% от общей выборки дисперсии) указывали на ухудшение клинических и гормональных параметров полового развития по мере увеличения длительности «транзиторного гипогонадизма».

Пятый фактор: снижение уровня ИФР-1 не менее, чем за 6 месяцев наблюдения (8,8% от общей выборки дисперсии) наряду со вторым фактором свидетельствовал об ухудшении показателей физического развития пациентов с КЗРП с точки зрения гормональной характеристики.

Полученные факторы вносили наибольший вклад в дисперсию данных (больше единицы), что указывало на их значимость и позволило рассматривать их как основных показаний к назначению инициирующей пубертат терапии у мальчиков с КЗРП. Оставшиеся факторы (SDS ИМТ, костный возраст, уровень ингибина Б, АМГ, кисспептина, показатель ЖМ, оценка качества жизни и уровень тревожности) имели долю в дисперсии близкую к единице, что также

указывало на их значимость и позволяло рассматривать их в качестве дополнительных критериев к назначению медикаментозной терапии.

По итогам математической обработки результаты корреляционного и факторного анализов были внесены в специально разработанную программу для персонального компьютера. Программа написана на языке C# и совместима со следующими оперативными системами: Windows 7x64/Vista x64/8 x64/10 x64. При использовании программы доктор должен ответить на пять основных (цена ответа 1 балл) и восемь дополнительных вопросов (цена ответа 0,5 баллов), касающихся ведения конкретного пациента. При ответах используется бинарный принцип: «ДА / НЕТ».

Основные вопросы:

1. **Возраст пациента** 15 лет и старше.
2. **SDS роста -2,0** и ниже.
3. **Объем гонад** по результатам орхиометрии менее 4 мл.
4. **Базальный уровень тестостерона** менее 3,5 нмоль\л.
5. **ИФР-1: снижение** уровня при повторном исследовании не менее чем через 6 месяцев от первичного осмотра.

Дополнительные вопросы:

6. **Костный возраст** (не менее 12 лет): отставание от паспортного на 2 года и более.
7. **SDS ИМТ пациента: снижение** показателя при повторном исследовании не менее чем через 6 месяцев от первичного осмотра.
8. **Жировая масса (ЖМ) пациента: повышение** показателя по данным биоимпедансометрии при повторном исследовании не менее чем через 6 месяцев от первичного осмотра.
9. **Ингибин Б: снижение** уровня при повторном исследовании не менее чем через 6 месяцев от первичного осмотра.
10. **АМГ: повышение** уровня при повторном исследовании не менее чем через 6 месяцев от первичного осмотра.
11. **Кисспептин: повышение** уровня при повторном исследовании не менее чем через 6 месяцев от первичного осмотра.
12. **Оценка качества жизни** (общий балл): 80 баллов и менее.
13. **Уровень общей тревожности**: высокий или чрезмерно высокий.

При подсчете результатов для выявления необходимости проведения инициирующей пубертат терапии программа выдает положительный результат, если суммарный балл составляет 6,5 и более. В остальных случаях генерируется отрицательный результат.

При **положительном результате** программа дает рекомендацию следующего характера: «Пациенту рекомендован курс стимулирующей пубертат

терапии препаратами тестостерона. **Рекомендации:** 1. тестостерон (смесь эфиров) в дозе 100 мг в/м 1 раз в месяц – курс 3 мес.; 2. Контроль динамики параметров физического и полового развития пациента через три месяца от начала терапии; 3. Повторная клиническая (SDS роста, SDS ИМТ, костный возраст, биоимпедансометрия) и лабораторная (ЛГ, ФСГ, тестостерон, ИФР-1, ингибин Б, АМГ, кисспептин) оценка физического и полового развития пациента через шесть месяцев после проведенной терапии».

При **отрицательном результате**, программа выдает следующие рекомендации: «В настоящий момент пациент не нуждается в проведении стимулирующей пубертат терапии. **Рекомендовано** динамическое наблюдение с учетом динамики роста и веса пациента 1 раз в 3 месяца. При отсутствии клинических и гормональных признаков вступления в пубертат повторное обследование с использованием предложенного алгоритма».

Применение программы персонализированного подхода к ведению пациентов с КЗРП способствует оптимизации принятия решения о необходимости проведения медикаментозной стимулирующей пубертат терапии.

ВЫВОДЫ:

1. У 96% мальчиков-подростков с конституциональной задержкой роста и пубертата по мере увеличения сроков задержки полового развития отмечаются нейроэндокринные нарушения в системе кисспептин – гонадотропины, что клинически проявляется низким уровнем тестостерона, лютеонизирующего гормона, прогрессирующим снижением ингибина Б, нарастанием АМГ и кисспептина.
2. При увеличении сроков задержки полового развития у мальчиков с конституциональной задержкой роста и пубертата нарастает степень белково-энергетической недостаточности, сопровождающейся стойким парадоксальным увеличением жирового компонента, снижением доли активной клеточной, тощей и скелетно-мышечной массы, что указывает на формирование метаболических и пресаркопенических нарушений.
3. У мальчиков-подростков с КЗРП по сравнению со здоровыми сверстниками выявлено достоверное снижение показателей качества жизни по шкалам физического ($p = 0,0053$), эмоционального ($p = 0,005$), социального ($p = 0,0001$) и ролевого функционирования ($p = 0,002$), повышение уровня тревожности (62% (42) случаев) и агрессии (52% (35) случаев), наличие признаков субдепрессивного и депрессивного состояния (82% (55) случаев).
4. Использование препаратов тестостерона в течение 3 месяцев приводит к физиологической активации собственной гипоталамо-гипофизарно-гонадной

оси и инициации пубертата у мальчиков с КЗРП, что сопровождается улучшением показателей роста, метаболического и психоэмоционального статуса, повышением качества жизни пациентов.

5. Разработанная компьютерная программа персонифицированного подхода к ведению пациентов с КЗРП позволяет оптимизировать подходы к лечению мальчиков с конституциональной задержкой роста и пубертата.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Всем пациентам с диагнозом конституциональная задержка роста и пубертата в возрасте 14–14,5 лет рекомендуется проведение расширенного комплексного обследования, включающего в себя оценку уровня кисспепсина, маркеров функции клеток Сертоли (ингибин Б, АМГ), а также исследование качества жизни и психологического статуса.

2. С целью оценки рисков развития метаболических нарушений при длительных сроках задержки пубертата у пациентов с КЗРП рекомендовано проведение биоимпедансометрии с оценкой доли активной клеточной, скелетно-мышечной, жировой и тощей массы как наиболее информативных характеристик метаболизма.

3. Для решения вопроса о необходимости проведения стимулирующей пубертат терапии рекомендовано применение программы персонифицированного подхода к тактике ведения пациентов с КЗРП.

4. Для инициации полового развития у мальчиков-подростков с КЗРП наиболее эффективно и безопасно использование препаратов тестостерона (смеси эфиров) в дозе 100 мг (0,3 мл) в/м 1 раз в месяц коротким курсом в три месяца. Инициацию пубертата препаратами тестостерона рекомендуется начинать при: возрасте пациента 15 лет и старше; SDS роста -2,0 и ниже; объеме гонад по результатам орхиометрии менее 4 мл; базальном уровне тестостерона менее 3,5 нмоль/л; костном возрасте (не менее 12 лет) с отставанием от паспортного на 2 года и более; динамике изменений следующих показателей при повторном исследовании через 6 месяцев: снижение SDS ИМТ пациента, снижение уровня ИФР-1, ингибина Б, повышение уровня АМГ, кисспептина, повышение жировой массы по данным биоимпедансометрии, а также общий балл оценки качества жизни менее 80 и высокий или чрезмерно высокий уровень общей тревожности.

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 1. Современная диагностика низкорослости у детей / К.А. Назаренко (Чередникова), Н.В. Болотова, Н.Ю. Филина // Лечащий врач. – 2016. – № 11. – С. 74–75.**
- 2. Современные методы диагностики задержки роста у детей / К.А. Назаренко (Чередникова) // Молодые учёные – от технологий XXI века к практическому здравоохранению: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Самара, 2016. – С. 156.**
- 3. Структура и клинические особенности задержки роста у детей / К.А. Назаренко (Чередникова), Е.С. Кузнецова, Н.Ю. Филина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 231.**
- 4. Анализ стимулированной секреции гормона роста у детей с конституциональной задержкой роста / К.А. Назаренко (Чередникова) // «Белые цветы»: материалы IV Всерос. науч. мед. форума студентов и молодых ученых с междунар. участием. – Казань, 2017. – С. 353.**
- 5. Психологические особенности детей с низкорослостью / К.А. Назаренко (Чередникова), В.В. Землякова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2017. – Т. 7, № 5. – С. 743.**
- 6. Характер стимулированной секреции гормона роста и детей с конституциональной задержкой роста / К.А. Назаренко (Чередникова), Е.С. Кулаева // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2017. – Т. 7, № 6. – С. 1215.**
- 7. Современные возможности дифференциальной диагностики гипогонадотропного гипогонадизма и конституциональной задержки роста и пубертата у подростков / К.А. Чередникова, Н.В. Болотова, Н.Ю. Филина // Вопросы практической педиатрии. – 2018. – Т. 13, № 4. – С. 96–103.**
- 8. Сравнительный анализ результатов лечения пациентов с конституциональной задержкой роста и пубертата / К.А. Чередникова // Трансляционная медицина. – 2018. – Прил. № 3. – С. 611.**
- 9. Сравнительная характеристика результатов терапии пациентов с конституциональной задержкой роста и полового развития / К.А. Чередникова, Н.Ю. Филина // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2018. – Т. 8, № 5. – С. 182.**
- 10. Сравнительная характеристика современных методов лекарственной терапии конституциональной задержки роста и пубертата / К.А. Чередникова, Н.В. Болотова, Н.Ю. Филина // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16, № 8. – С. 63–69.**

11. Нейроэндокринные особенности пациентов с конституциональной задержкой роста и пубертата / К.А. Чередникова, Н.Ю. Филина // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2019. – Т. 9, № 7. – С. 272.

12. Клинико-гормональные особенности пациентов с конституциональной задержкой роста и пубертата / К.А. Чередникова, В.Н. Болотова, Н.Ю. Филина, В.К. Поляков, А.П. Аверьянов // Практическая медицина. – 2019. – Т.17, № 5. – С. 58–65

13. Изучение нейроэндокринных механизмов регуляции пубертата у мальчиков с конституциональной задержкой роста и пубертата / К.А. Чередникова, Н.В. Болотова, Н.Ю. Филина Райгородская Н.Ю., Червякова Д.М., Орешкина Е.М. // Персонализированная медицина и практическое здравоохранение: материалы XXVI Нац. конгресса эндокринологов с междунар. участием. – М., 2019. – С. 557–558.

14. Особенности нейроэндокринной регуляции у пациентов с конституциональной задержкой роста и пубертата / К.А. Чередникова, Н.В. Болотова, Н.Ю. Филина // Актуальные проблемы педиатрии: материалы XXI конгресса педиатров России. – М., 2019. – С. 22.

АВТОРСКИЕ СВИДЕТЕЛЬСТВА

1. Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ «Программа персонализированного подхода к ведению пациентов с конституциональной задержкой роста и пубертата» № 2020662367 от 12.10.2020 г.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АКМ – активная клеточная масса

АМГ – антимюллеров гормон

ЖМ – жировая масса

ИМТ – индекс массы тела

ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста -1

КЗРП – конституциональная задержка роста и пубертата

ЛГ – лютеонизирующий гормон

Me – медиана

СММ – скелетно-мышечная масса

СТГ – соматотропный гормон

ТМ – тощая масса

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

SDS – standart deviation score (коэффициент стандартного отклонения)