

*На правах рукописи*

Бржезинская Любовь Борисовна

**КОНСТИТУЦИОНАЛЬНАЯ ЗАДЕРЖКА ПУБЕРТАТА  
У МАЛЬЧИКОВ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ,  
КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ, ПРОГНОЗ**

14.01.02 – Эндокринология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва - 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

**Научный руководитель:** Доктор медицинских наук, профессор  
**Самсонова Любовь Николаевна**

**Официальные оппоненты:**

**Петунина Нина Александровна** – доктор медицинских наук, профессор ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), заведующий кафедрой эндокринологии лечебного факультета

**Трошина Екатерина Анатольевна**- доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, заместитель директора Центра по координации эндокринологической службы, руководитель Координационного совета, руководитель отдела терапевтической эндокринологии

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Защита состоится «25» сентября 2019 г. в 10.00 часов на заседании Диссертационного совета Д.208.071.05 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38 и на сайте ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России: [www.rmapo.ru](http://www.rmapo.ru)

Автореферат разослан «\_\_»\_\_\_\_\_2019 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Конституциональная задержка полового развития у мальчиков (КЗПР) - это функциональное, темповое запаздывание появления признаков полового созревания более чем на два стандартных отклонения по сравнению со средними сроками [Шабалов Н.П., 2002; Boehm U., 2015]. Актуальность проблемы КЗПР у мальчиков обусловлена высокой распространённостью, сложностью дифференциальной диагностики с гипогонадотропным гипогонадизмом и неблагоприятными исходами.

Так, частота задержки полового развития среди мальчиков старше 14 лет составляет 5 %. При этом в 70 % случаев задержка полового развития представлена КЗПР [Дедов И.И. и соав., 2002].

Однако схожие этиопатогенетические механизмы и клиническая картина КЗПР с гипогонадотропным гипогонадизмом [Coutant R. et al., 2010; Soliman A., Sanctis V., 2015] не позволяют своевременно провести дифференциальную диагностику данных состояний, определить необходимую тактику ведения, оценить последствия и прогноз задержки полового развития у мальчиков [Binder G. et al., 2015; Coutant R. et al., 2010; Sukumar S. et al., 2017; Varimo T. et al., 2017].

Кроме того, известно негативное влияние ожирения на репродуктивную функцию взрослых мужчин [Mihalca R., Fica S., 2013; Sermondade N. et al., 2012; Plymate C. et al., 1988]. В то время как не определено значение ожирения у мальчиков с КЗПР.

На сегодняшний день продолжают обсуждаться такие отрицательные последствия КЗПР у мальчиков, как снижение показателей конечного роста [Soliman A., Sanctis V., 2015], минеральной плотности костной ткани [Finkelstein J. et al., 1992; Kindblom D.M. et al., 2006], нарушение пропорции тела [Дедов И.И., 2006], фертильности [Soliman A., Sanctis V., 2015], ухудшение психологического состояния пациента [Mazur T., Clopper R., 1991].

Несмотря на то, что проблема задержки полового развития у мальчиков привлекает внимание многих специалистов (педиатров, эндокринологов, урологов, психологов), до настоящего времени остаются до конца не решенными вопросы диагностики и тактики ведения мальчиков с КЗПР, что является причиной диагностических и терапевтических ошибок, низкого качества жизни данной группы пациентов.

### Степень разработанности темы

На сегодняшний день главной и нерешенной задачей остается дифференциальная диагностика КЗПР и гипогонадотропного гипогонадизма у мальчиков [Binder G. et al., 2015; Coutant R. et al., 2010; Varimo T. et al., 2017]. Традиционное использование стимуляционных тестов с аналогом гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) и хорионическим гонадотропином (ХГч) не всегда позволяет своевременно дифференцировать данные состояния и, соответственно, определить оптимальную терапевтическую тактику. Данное обстоятельство обусловлено, во-первых, отсутствием стандартизации проведения и оценки диагностических тестов, во-вторых, длительными инвазивными дорогостоящими протоколами проведения тестов.

В настоящее время в качестве дифференциально-диагностических критериев КЗПР и гипогонадизма в отечественной и зарубежной клинической практике предложены различные показатели с их точками отсечения и протоколы проведения стимуляционных тестов. Так, предложенные критерии в отечественной практике тах ответа ЛГ 10 мМЕ/мл при проведении теста с аналогом ГнРГ и тестостерона 3,5 нмоль/л при проведении теста с ХГч демонстрируют чувствительность 80-82 %, при специфичности 86-98 % в дифференциальной диагностике данных состояний [Qi-Hong Sun et al., 2015; Jungmann E. et al., 1994]. В то время, как в зарубежных исследованиях предложен широкий диапазон точек отсечения для тах ЛГ на тесте с ГнРГ от 2,8 до 9,74 IU/l [Varimo T. et al., 2017; Grinspon R. et al., 2010; Qi-Hong Sun et al., 2015; Jungmann E. et al., 1994] и  $\Delta$  тестостерона на тесте с ХГч от 0,9 до 3,8 ng/l [Degros V. et al., 2003; Martin 2005, Segal 2009, Sukumar S. et al., 2017]. Представленные точки отсечения данных гормональных маркеров значительно различаются между собой, что обусловлено неоднородностью критериев включения пациентов в исследования, использованием различных препаратов и их доз при проведении стимуляционных тестов и методов определения гормональных показателей. При этом все авторы отмечают высокую эффективность данных критериев в дифференциальной диагностике КЗПР и гипогонадотропного гипогонадизма.

Ограничением использования стимуляционных тестов в повседневной клинической практике является сложность,

инвазивность, высокая стоимость обследования [Binder G. et al., 2015; Sukumar S. et al., 2017]. В тоже время в ряде последних зарубежных исследований показано, что определение базальной концентрации ингибина В в сыворотке крови может быть простым тестом первой линии в дифференциальной диагностике КЗПР и гипогонадотропного гипогонадизма [Binder G. et al., 2015; Rohayem J. et al., 2015; Coutant R. et al., 2010; Varimo T. et al., 2017; Adan 2010, Gerhard 2015]. Однако данный показатель не используется в отечественных клинических рекомендациях диагностики и лечения гипогонадизма у детей и подростков [Дедов И. И., 2014]. Таким образом, определение высокоточных дифференциально-диагностических критериев КЗПР и гипогонадотропного гипогонадизма с использованием современных методов обследования позволит усовершенствовать диагностический алгоритм задержки полового развития у мальчиков.

Детское ожирение является одной из серьезных проблем здравоохранения в последние десятилетия [Marcovecchio M., Chiarelli F., 2013; But Solorzano C. et al., 2010; Surana V. et al., 2017]. Современные данные литературы свидетельствуют о том, что ожирение может влиять на пубертатное развитие детей [Soliman A. et al., 2014; Surana V. et al., 2017; Solorzano C, McCartney C., 2010]. В частности, доказано, что ожирение приводит к раннему появлению признаков полового развития у девочек [Soliman A. et al., 2014]. Однако данные литературы о влиянии ожирения на старт и дальнейшее прогрессирование полового развития у мальчиков малочисленны и носят противоречивый характер [Surana V. et al., 2017, Sorensen K. et al., 2010; Kaplowitz P., 1998, Fu JF. et al., 2006; Ballerini M. et al., 2004].

На сегодняшний день остается нерешенным вопрос терапевтической тактики в отношении мальчиков с КЗПР. Обычно используется тактика динамического наблюдения, однако, в ряде случаев, необходима медикаментозная индукция старта полового развития [Дедов И.И. и соав., 2002, Soliman A., Sanctis V., 2015]. В свою очередь, прогнозирование старта полового развития у мальчиков с КЗПР позволит определить оптимальную терапевтическую тактику, что значимо уменьшит отрицательные последствия данного состояния. Однако информация, как в отечественной, так и зарубежной литературе о предикторах старта полового развития у мальчиков с КЗПР, отсутствует. Все вышесказанное определяет необходимость проведения данного исследования.

### **Цель исследования**

Оптимизация алгоритма обследования и плана наблюдения мальчиков с конституциональной задержкой пубертата на основании изучения клинико-гормональной характеристики, определения высокоточных критериев диагностики и прогноза данного состояния.

### **Задачи исследования**

1. Изучить фенотипы мальчиков с конституциональной задержкой пубертата.
2. Оценить клинико-гормональные характеристики конституциональной задержки пубертата в зависимости от фенотипа мальчиков.
3. Установить клинико-гормональные предикторы старта полового развития у мальчиков с конституциональной задержкой пубертата.
4. Определить высокоточные дифференциально-диагностические критерии конституциональной задержки пубертата и гипогонадотропного гипогонадизма у мальчиков.
5. Оценить экономическую эффективность использования различных дифференциально-диагностических критериев конституциональной задержки пубертата и гипогонадотропного гипогонадизма у мальчиков.

### **Предмет исследования**

Диагностические критерии, клинико-гормональная характеристика и прогноз конституциональной задержки пубертата у мальчиков.

### **Объект исследования**

Мальчики с 13 до 18 лет с 1 стадией полового развития по Таннер (G1P1-3).

### **Научная новизна**

Установлена фенотипическая гетерогенность конституциональной задержки пубертата у мальчиков, которая включает в том числе сочетание задержки пубертата с избыточной массой тела/ожирением в 35 % случаев, что следует учитывать при диагностике данного состояния.

Показано, что для мальчиков с конституциональной задержкой пубертата с избыточной массой тела/ожирением в абсолютном большинстве случаев характерны нормальные показатели роста, костного возраста и более низкий ответ тестостерона (в 1,7 раза меньше) на тесте с хорионическим гонадотропином, в отличие от мальчиков с конституциональной задержкой пубертата с нормальной

массой тела. Показано, что ускорение роста и костного возраста у мальчиков с конституциональной задержкой пубертата при избыточной массе тела/ожирении обусловлено повышенной адреналовой активностью и инсулин-индуцированным снижением глобулина, связывающего половые гормоны/ГСПГ.

Установлены клинико-гормональные предикторы старта полового развития у мальчиков с конституциональной задержкой пубертата, такие как объем гонад и концентрация ингибина В в сыворотке крови и их точки отсечения.

Определены новые высокоэффективные точки отсечения для  $\text{max ЛГ}$ , коэффициента  $\text{max ЛГ}/\text{max ФСГ}$  на тесте с аналогом гонадотропин-рилизинг гормона и для тестостерона на тесте с хорионическим гонадотропином при проведении дифференциальной диагностики конституциональной задержки пубертата и гипогонадотропного гипогонадизма у мальчиков.

Установлены дополнительные высокоточные дифференциально-диагностические критерии конституциональной задержки пубертата и гипогонадотропного гипогонадизма у мальчиков, такие как базальные концентрации ингибина В, ФСГ, ЛГ в сыворотке крови и их точки отсечения.

Доказана экономическая целесообразность использования в диагностическом алгоритме конституциональной задержки пубертата таких критериев, как содержания ингибина В, ЛГ, ФСГ в сыворотке крови по сравнению с оценкой результатов стимуляционных тестов.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Разработана научная концепция фенотипического разнообразия и современного диагностического алгоритма конституциональной задержки пубертата у мальчиков.

Предложена научная идея, расширяющая представления о патогенетических особенностях конституциональной задержки пубертата у мальчиков с избыточной массой тела/ожирением.

Разработанный оригинальный алгоритм дифференциальной диагностики конституциональной задержки пубертата и гипогонадотропного гипогонадизма у мальчиков может быть включен в отечественные клинические рекомендации по диагностике и лечению гипогонадизма у детей и подростков.

Сформулированы показания к выбору тактики динамического наблюдения у мальчиков с конституциональной задержкой пубертата.

## **Методология и методы исследований**

Методологической особенностью работы является системный подход к обследованию мальчиков с задержкой полового развития с использованием современных методов диагностики. Все исследования выполнены на высоком методологическом уровне с использованием сертификационного оборудования. Для анализа полученных результатов применялся статистический метод с использованием пакета прикладных статистических программ.

## **Личный вклад автора**

Автором проведен анализ современных источников литературы, сформулирована научная задача, требующая дальнейшего изучения, определена степень ее разработанности и, в соответствие с этим, сформулирована цель диссертационной работы и дизайн исследования. Выполнено клиническое обследование пациентов, проведена интерпретация клинико-лабораторных результатов, статистическая обработка полученных данных и на основании этого сформулированы основные положения, выводы, практические рекомендации с последующим представлением основных результатов исследования в публикациях и докладах.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. Конституциональная задержка пубертата у мальчиков характеризуется фенотипической гетерогенностью, что находит отражение в клинико-гормональной характеристике и диагностическом алгоритме данного состояния.
2. Предиктором старта полового развития у мальчиков с конституциональной задержкой пубертата является объем гонад  $\geq 1,7$  см<sup>3</sup> в сочетании с концентрацией ингибина В  $\geq 143$  пг/мл в сыворотке крови, что следует учитывать при определении тактики динамического наблюдения в данной группе пациентов.
3. Необходимым спектром обследования для диагностики конституциональной задержки пубертата у мальчиков является как  $\text{max ЛГ}$ , коэффициент  $\text{max ЛГ}/\text{max ФСГ}$  на тесте с аналогом гонадотропин-рилизинг гормона и/или  $\Delta$  тестостерона на тесте с хорионическим гонадотропином, так и более экономически выгодная оценка базальной концентрации ингибина В, ЛГ, ФСГ в сыворотке крови.

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационное исследование соответствует паспорту

специальности 14.01.02 – Эндокринология. Медицинские науки и область исследования п. № 4 «Этиология и патогенез эндокринных заболеваний, клинические проявления, методы диагностики заболеваний эндокринной системы с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования, дифференциальная диагностика различных форм нарушения гормональной регуляции». Область диссертационного исследования включает разработку алгоритма обследования и плана наблюдения мальчиков с КЗПР на основании изучения клинико-гормональной характеристики, определения высокоточных критериев диагностики и прогноза данного состояния.

#### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность результатов исследования, обоснованность выводов и практических рекомендаций базируется на достаточном количестве клинических наблюдений и использовании адекватных методов статистической обработки материала.

Проведение диссертационного исследования было одобрено Комитетом по этике научных исследований ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России (Протокол № 11 от 10 ноября 2015 г.).

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры детской эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 3 декабря 2018 г., протокол № 230.

Основные положения диссертации представлены и обсуждены на VII Всероссийском конгрессе эндокринологов с международным участием «Достижения персонализированной медицины сегодня – результаты практического здравоохранения завтра» (Москва, март 2016 г.), 55<sup>th</sup> Annual Meeting for the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) (Франция, Париж, сентябрь 2016 г.), VII конференции молодых ученых с международным участием «Шаг в завтра» (Москва, апрель 2017 г.), 6<sup>th</sup> I- DSD Symposium (Дания, Копенгаген, июнь 2017 г.), 5<sup>th</sup> International Conference on Nutrition and Growth (Франция, Париж, март 2018 г.), XIV Российской научно-практической конференции детских эндокринологов «Инновационные технологии в практику детского эндокринолога» (Санкт-Петербург, май 2018 г.), 57<sup>th</sup> Annual Meeting for the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) (Греция, Афины, сентябрь 2018 г.).

Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику эндокринологического отделения ГБУЗ «ДГКБ им. З. А.

Башляевой ДЗМ». Основные научные положения диссертационной работы используются в научно-педагогической работе кафедры детской эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 6 публикаций в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ.

### **Структура диссертации**

Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 151 источник, из них 32 отечественных и 119 зарубежных. Работа иллюстрирована 30 рисунками, 25 таблицами.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы исследования**

Исследование включало 86 мальчиков в возрасте  $14,5 \pm 0,9$  лет. Критерии включения: мужской пол, возраст  $>13$  лет, объем гонад  $<3$  см<sup>3</sup>. Критерии невключения: гипергонадотропный гипогонадизм, предшествующее лечение половыми стероидами или гонадотропинами, наличие эндокринных (гипотиреоз, гиперкортицизм, гиперпролактинемия, сахарный диабет и др.) и хронических (в том числе целиакия) соматических заболеваний, влияющих на половое развитие.

Дизайн исследования: Обследование пациентов проведено в три этапа: исходно (n=86), через 1 год (n=42), через 2 года (n=56).

I этап – поперечное одноцентровое клиническое исследование. С целью изучения фенотипов и клинико-гормональных характеристик КЗПР исходно обследовано 86 мальчиков с задержкой полового развития. Традиционно критерием КЗПР считали тах ответ ЛГ  $\geq 10$  мМЕ/мл на тесте с аналогом ГнРГ [Дедов И.И. и соав., 2014]. Проведен анализ клинико-гормональных показателей у пациентов с КЗПР.

II этап – проспективное одноцентровое когортное клиническое исследование. С целью определения предикторов старта полового развития у мальчиков с КЗПР через 1 год наблюдения обследованы 42 мальчика в возрасте  $15,5 \pm 0,9$  лет. Проведен анализ исходных клинико-гормональных показателей в зависимости от стадии полового развития в данной группе пациентов на момент обследования.

III этап – проспективное одноцентровое когортное клиническое исследование. С целью определения высокоточных дифференциально-диагностических критериев КЗПР и гипогонадотропного гипогонадизма через 2 года наблюдения обследованы 56 мальчиков в возрасте  $16,7 \pm 1,3$  лет. Критерием гипогонадизма считали объем гонад  $< 3 \text{ см}^3$  по истечении двух лет наблюдения [Binder G. et al., 2015]. В зависимости от данного критерия пациентов разделили на две группы: с КЗПР, имевших объем гонад  $> 3 \text{ см}^3$  ( $n=50$ ), и с гипогонадотропным гипогонадизмом, имевших объем гонад  $< 3 \text{ см}^3$  ( $n=6$ ). Проведено сравнение исходных клинико-гормональных показателей этих групп пациентов. Для оценки экономической целесообразности использования дифференциально-диагностических критериев КЗПР и гипогонадотропного гипогонадизма у мальчиков проведено сравнение стоимости различных вариантов обследования.

#### **Методы исследования**

Обследование включало оценку семейного анамнеза ( $n=86$ ), антропометрических показателей ( $n=86$ ), костного возраста ( $n=86$ ), стадии полового развития по шкале Таннер ( $n=86$ ), объема гонад ( $n=86$ ), длины кавернозных тел ( $n=86$ ), концентрации гормонов в сыворотке крови ( $n=40-86$ ), результатов стимуляционных тестов с аналогом ГнРГ ( $n=86$ ) и ХГч ( $n=73$ ).

Анализ семейного анамнеза включал оценку случаев задержки полового развития в семье. Расчет антропометрических показателей проводился с помощью компьютерной программы KIGS Auxology Calculator 1.0 («Pfizer», США). Дефицит массы тела диагностировали при  $SDS_{\text{имт}} \leq -2$ , нормальную массу тела при  $-2 < SDS_{\text{имт}} < 1$ , избыток массы тела при  $1 \leq SDS_{\text{имт}} < 2$ , ожирение при  $SDS_{\text{имт}} \geq 2$ . Патологическую задержку роста диагностировали при  $SDS_{\text{роста}} \leq -2$ . Целевой рост, SDS целевого роста рассчитывали на основании роста родителей. SDS отставание от целевого роста считали как разницу между  $SDS_{\text{роста}}$  и  $SDS_{\text{целевого роста}}$ .

Оценку костного возраста проводили по методу Greulich-Pyle, оценивали фактический показатель и SDS костного возраста. Патологическую задержку костного возраста диагностировали при  $SDS_{\text{костного возраста}} \leq -2$ .

Стадию полового развития определяли согласно классификации Таннер. УЗИ гонад проводили на аппаратах Esaote MyLab70, Toshiba Aplio 500 с использованием линейных датчиков с частотой 18 МГц.

Объем гонад ( $\text{см}^3$ ) рассчитывали по формуле:  $0,523 * \text{передне-задний размер (см)} * \text{верхне-нижний размер (см)} * \text{толщина яичка (см)}$ . Длину кавернозных тел определяли при помощи линейки.

Определение концентрации ингибина В (Ingibin В Gen II Elisa) и антимюллерова гормона (АМН Gen II Elisa) в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа на анализаторе Multiskan original Labsystems. Определение концентрации остальных гормонов в сыворотке крови проводили методом иммунохемилюминесценции на автоматических иммунохимических анализаторах: Иммулайт 2000, Аксесс 2, Лиазон, Адвия-кентавр, Элексис 2010. Референсные значения: тиреотропный гормон/ТТГ (0,4-4,7 мкМЕ/л,  $n=86$ ), свободный тироксин/свТ4 (7,9-14,4 пмоль/л,  $n=86$ ), пролактин (90-450 мМЕ/л,  $n=80$ ), кортизол (138-690 нмоль/л,  $n=67$ ), дегидроэпиандростерон-сульфат/ДГЭА-с (1,4-11,3 мкмоль/л,  $n=67$ ), инсулиноподобный фактор роста 1/ИФР-1 (13 лет- 64-508 нг/мл, 14 лет- 83-519 нг/мл, 15 лет- 102-520 нг/мл, 16 лет -119-511 нг/мл,  $n=72$ ), инсулин (2,6-24,6 мкЕд/мл,  $n=67$ ), ингибин В (4-352 пг/мл,  $n=84$ ), антимюллеров гормон (4,95-144,48 нг/мл,  $n=84$ ), ЛГ (0,8-7,6 мМЕ/мл,  $n=86$ ), ФСГ (0,7-11,1 МЕ/л,  $n=86$ ), тестостерон (11-16 лет 2,25-26,99 нмоль/л,  $n=86$ ), эстрадиол (0-206 пмоль/л,  $n=40$ ), ГСПГ (13,3-89,5 нмоль/л,  $n=56$ ), индекс свободного тестостерона (14,8-94,8 %,  $n=56$ ).

Стимуляционные тесты проводили с аналогом ГнРГ (Трипторелин) 0,1 мг п/к и с ХГч 2000 МЕ/ $\text{м}^2$  (однодневный тест) или 2000 МЕ 1 раз в день в течение трех последовательных дней (трехдневный тест).

### **Статистический анализ полученных данных**

Статистический анализ полученных данных выполнен с применением программ Microsoft Excel 2016, Statistica StatSoft ver.7, SPSS Statistics ver.17. Статистические гипотезы о значимости различия между показателями проверялись с использованием критериев Манна-Уитни, Стьюдента, Хи-квадрата. Корреляционный анализ проводился с применением коэффициента корреляции Спирмена. Корреляция считалась «сильной» при величине  $r \geq \pm 0,7$ , «средней» –  $\pm 0,3 \leq r < \pm 0,7$ , «слабой» –  $r < \pm 0,3$ . Статистически значимыми считали различия при величине  $p \leq 0,05$ . Оценку дискриминационной способности метода диагностики проводили с помощью ROC-анализа, где определялась площадь ROC-кривой (AUC) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Дискриминационная способность метода оценивалась по экспертной

шкале значений AUC: «отличная» при интервале AUC 0,9-1,0, «очень хорошая» – при 0,8-0,9, «приемлемая» – при 0,7-0,8, «средняя» – при 0,6-0,7, «низкая» при интервале AUC 0,5-0,6. Отрезную точку (cut-off) определяли, как значение диагностического параметра при наибольшей сумме чувствительности и специфичности.

### Результаты исследования и их обсуждение

#### Фенотипы мальчиков с КЗПР

Исходно у 83,7 % (72/86) мальчиков диагностирована КЗПР на основании положительного результата теста с аналогом ГнРГ (ЛГ $\geq$  10 мМЕ/мл). Проведен клинико-гормональный анализ данных 72 мальчиков с КЗПР. Средний возраст обследуемых составил 14,4  $\pm$  0,7 лет, Ме костного возраста 13,0 [11,6; 13,6] лет, Ме объема гонад 1,9 [1,5; 2,5] см<sup>3</sup>. Анализ анамнестических данных показал, что 80 % подростков с КЗПР имели родственников с поздним пубертатом, что согласуется с данными литературы [Дедов И.И., 2014]. Основными причинами обращения к детскому эндокринологу являлись: задержка роста (в 45,8 % случаев), задержка полового развития (в 33,6 % случаев) и избыточная масса тела (в 20,6 % случаев). Учитывая, что чаще (в 66,4 % случаев) пациенты были обеспокоены физическим, чем половым развитием, проведен анализ антропометрических показателей в данной группе пациентов.

При анализе показателей массы тела выявлено, что мальчики с КЗПР в 12,5 % (9/72) имели дефицит массы тела (Ме SDS<sub>СимТ</sub> -2,4 [-2,6; -2,3]), в 52,8 % (38/72) – нормальную массу тела (Ме SDS<sub>СимТ</sub> -0,4 [-1,6; 0,1]) и в 34,7 % (25/72) – избыток массы тела/ожирение (Ме SDS<sub>СимТ</sub> 1,9 [1,6; 2,3]) (Рисунок 1).

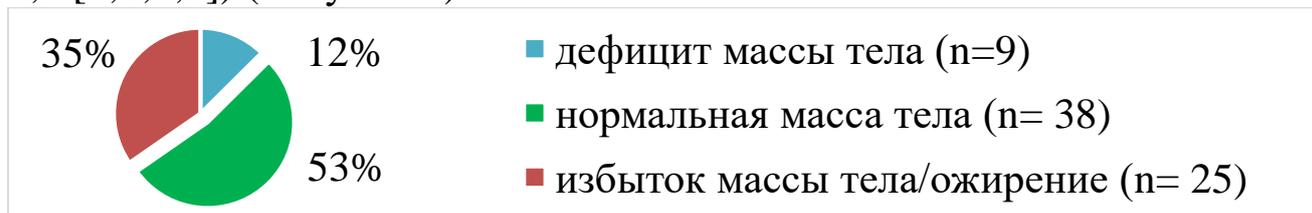


Рисунок 1 – Структура фенотипов мальчиков с КЗПР (n=72)

Таким образом, выявлена фенотипическая гетерогенность КЗПР у мальчиков, которая практически в половине случаев сопровождалась отклонением показателей массы тела от нормы, в том числе сочетанием КЗПР с избыточной массой тела/ожирением в 35 % случаев и с дефицитом массы тела в 12,5 % случаев. В связи с чем проведено изучение влияния массы тела на течение позднего пубертата у мальчиков.

## **Клинико-гормональная характеристика КЗПР у мальчиков в зависимости от фенотипа**

Проведено сравнение клинико-гормональной характеристики мальчиков с КЗПР в зависимости от массы тела.

Группы мальчиков с КЗПР с дефицитом массы тела и с нормальной массой тела имели сопоставимые низкие показатели роста (Me SDS роста -2,0 vs -1,6,  $p=0,4$ ), костного возраста (Me SDS костного возраста -2,7 vs -3,0,  $p=0,9$ ), объема гонад (Me 1,4 vs 1,8 см<sup>3</sup>,  $p=0,1$ ), длины кавернозных тел (4,6±0,5 vs 4,2±0,8 см,  $p=0,2$ ). Группы мальчиков не отличались по всем гормональным показателям, кроме концентрации ГСПГ в сыворотке крови. Так, концентрация ГСПГ оказалась значимо выше в группе пациентов с КЗПР с дефицитом массы тела (Me 127,4 vs 93,8 нмоль/л,  $p=0,03$ ), что согласуется с данными литературы [Aydin B., Winters S., 2016].

Группа мальчиков с КЗПР с избыточной массой тела/ожирением, в отличие от мальчиков с нормальной массой тела, имели значимо больше показатели роста (Me SDS роста -0,5 vs -1,6 см,  $p=0,0002$ ), костного возраста (Me SDS костного возраста -1,2 vs -3,0,  $p=0,00007$ ). У мальчиков с КЗПР и избыточной массой тела/ожирением в абсолютном большинстве случаев отмечались нормальные показателями роста (92 %) и костного возраста (84 %), в отличие от мальчиков с КЗПР с нормальной массой тела, которые чаще имели патологическую задержку роста SDS роста  $\leq -2$  (39,5 %) и костного возраста SDS костного возраста  $\leq -2$  (65,8 %).

Мальчики с КЗПР с избыточной массой тела/ожирением и с нормальной массой тела были сопоставимы по объему гонад (Me 2,3 vs 1,8 см<sup>3</sup>,  $p=0,4$ ), длине кавернозных тел (4,4±1,2 vs 4,2±0,8 см,  $p=0,6$ ), по содержанию в сыворотке крови ТТГ (Me 2,0 vs 1,6 мМЕ/л,  $p=0,1$ ), свТ4 (Me 13,7 vs 12,7 пмоль/л,  $p=0,5$ ), пролактина (Me 161,9 vs 158,0 мМЕ/л,  $p=0,9$ ), ИФР-1 (Me 230,9 vs 187,6 нг/мл,  $p=0,3$ ), кортизола (Me 273 vs 351 нмоль/л,  $p=0,07$ ), ЛГ (Me 1,1 vs 1,3 мМЕ/мл,  $p=0,9$ ), тах ЛГ (Me 17,9 vs 18,8 мМЕ/мл,  $p=0,5$ ) на тесте с аналогом ГнРГ, ФСГ (Me 2,0 vs 2,0 МЕ/л,  $p=0,6$ ), ингибина В (Me 134,0 vs 139,5 пг/мл,  $p=0,5$ ), антимюллерова гормона (Me 28,5 vs 46,3 мМЕ/л,  $p=0,1$ ), эстрадиола (Me 67 vs 38 пмоль/л,  $p=0,2$ ), базального тестостерона (Me 1,1 vs 1,2 нмоль/л,  $p=0,3$ ), индекса свободного тестостерона (Me 2,6 vs 1,6 %,  $p=0,1$ ). Однако у пациентов с КЗПР с избыточной массой тела/ожирением отмечалось значимо больше содержание в сыворотке

крови ДГЭА-с (Ме 4,4 vs 3,3 мкмоль/л,  $p=0,03$ ), инсулина (Ме 9,7 vs 4,0 мкЕд/мл,  $p=0,00003$ ) и значительно меньше содержание ГСПГ (Ме 50,3 vs 93,8 нмоль/л,  $p=0,0006$ ),  $\Delta$  тестостерона (Ме 8,9 vs 15,1 нмоль/л,  $p=0,2$ , в 1,7 раз меньше) на тесте с ХГч в отличие от мальчиков с КЗПР с нормальной массой тела.

По данным корреляционного анализа в группе пациентов с КЗПР установлена сильная, статистически значимая отрицательная корреляционная связь между SDSимт и ГСПГ ( $r=-0,7$ ,  $p=0,001$ ); средняя, статистически значимая отрицательная корреляционная связь между инсулином и ГСПГ ( $r=-0,6$ ,  $p=0,008$ ); средняя, статистически значимая отрицательная корреляционная связь между эстрадиолом и  $\Delta$  тестостерона на тесте с ХГч ( $r=-0,5$ ,  $p=0,03$ ).

Таким образом, мальчики с КЗПР с нормальной массой тела и с дефицитом массы тела имели характерную для позднего пубертата задержку роста и костного созревания [Дедов И.И., 2006]. В то время как мальчики с КЗПР с избыточной массой тела/ожирением имели нормальные показатели роста и костного возраста, что, в большей степени, характерно для гипогонадизма [Шабалов Н.П., 2002]. Полученные данные сочетаются с данными зарубежных исследований, которые свидетельствуют о значимом ускорение роста и костного созревания у детей препубертатного возраста с ожирением [Soliman A. Et al., 2014]. Предполагается, что данное преимущество в росте и костном возрасте у детей с ожирением, по сравнению с детьми с нормальной массой тела, обусловлено более выраженной адреналовой активностью и инсулин-индуцированным снижением ГСПГ, приводящим к повышению эстрадиола [Groot C.J et al., 2014; Sopher A. et al., 2011].

Полученные результаты исследования в группе пациентов с КЗПР с избыточной массой тела/ожирением также свидетельствуют о более высоких концентрациях инсулина и ДГЭА-с и более низкой концентрации ГСПГ в сыворотке крови по сравнению с мальчиками с КЗПР с нормальной массой тела. При этом, по результатам исследования в группе пациентов с КЗПР с избыточной массой тела/ожирением не выявлено значимого повышения концентрации эстрадиола в сыворотке крови. Данное обстоятельство, по-видимому, можно объяснить, во-первых, малочисленностью выборки пациентов, во-вторых, недостаточной чувствительностью метода для определения эстрадиола в сыворотке крови в низких диапазонах, в-третьих, можно

предположить, что образование эстрадиола происходит на тканевом уровне и, соответственно, не приводит к его значимому повышению в сыворотке крови.

При оценке андрогенного статуса у мальчиков с КЗПР с избыточной массой тела/ожирением, по сравнению с мальчиками с нормальной массой тела, выявлен более низкий ответ тестостерона на стимуляцию ХГч, который коррелирует с эстрадиолом, что определяет необходимость динамического наблюдения за репродуктивной функцией в данной группе пациентов в последующем.

### **Клинико-гормональные предикторы старта полового развития у мальчиков с КЗПР**

Результаты исследования показали, что через 1 год наблюдения 78,6 % (33/42) мальчиков имели стадию полового развития Таннер $\geq$ 2 и 21,4 % (9/42) мальчиков стадию полового развития Таннер 1 (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Стадии полового развития у мальчиков с КЗПР через 1 год наблюдения (n=42)

При первичном обращении пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту ( $14,5 \pm 0,7$  vs  $14,6 \pm 0,9$  лет,  $p=0,8$ ), по показателям фактического роста (Me SDSроста  $-1,7$  vs  $-2,2$ ,  $p=0,1$ ), массы тела (Me SDSимт  $0,07$  vs  $-0,03$ ,  $p=0,3$ ), костного возраста (Me SDSкостного возраста  $-2,5$  vs  $-3,0$ ,  $p=0,3$ ), размеру кавернозных тел ( $4,1 \pm 0,8$  vs  $4,1 \pm 1,1$  см,  $p=0,6$ ) и содержанию в сыворотке крови ТТГ (Me  $2,0$  vs  $2,2$  мМЕ/л,  $p=0,9$ ), св Т4 (Me  $13,1$  vs  $12,7$  пмоль/л,  $p=0,5$ ), пролактина (Me  $139,5$  vs  $201,0$  мМЕ/л,  $p=0,1$ ), ИФР-1 (Me  $202,4$  vs  $187,6$  нг/мл,  $p=0,8$ ), ДГЭА-с (Me  $3,7$  vs  $3,2$  мкмоль/л,  $p=0,3$ ), кортизола (Me  $376,5$  vs  $379,0$  нмоль/л,  $p=0,8$ ), инсулина (Me  $5,3$  vs  $4,0$  мкЕд/л,  $p=0,4$ ), ЛГ (Me  $1,3$  vs  $1,1$  мМЕ/мл,  $p=0,3$ ), ФСГ (Me  $2,6$  vs  $2,0$  МЕ/л,  $p=0,7$ ), ГСПГ (Me  $81,2$  vs  $96,6$  нмоль/л,  $p=0,7$ ), индекса свободного тестостерона (Me  $1,8$  vs  $1,0$  %,  $p=0,1$ ), эстрадиола (Me  $52,5$  vs  $48,1$  пмоль/л,  $p=0,7$ ). Однако выявлено, что мальчики с Таннер  $\geq 2$ , при первичном обследовании значительно меньше отличались от целевого роста (Me SDSотставание от целевого роста  $-1,6$  vs  $-2,2$ ,  $p=0,05$ ), имели значительно больше объем гонад (Me УЗИ гонад  $2,3$  vs  $1,4$  см<sup>3</sup>,  $p=0,0003$ ), более низкую концентрацию антимюллерова гормона (Me  $22,8$  vs  $57,3$

нг/мл,  $p=0,03$ ) и более высокую концентрацию тестостерона (Me 1,4 vs 0,8 нмоль/л,  $p=0,03$ ),  $\Delta$  тестостерона на тесте с ХГч (Me 14,9 vs 9,7 нмоль/л,  $p=0,03$ ), ингибина В (Me 144,3 vs 120,9 пг/мл,  $p=0,03$ ) в сыворотке крови по сравнению с группой мальчиков с 1 стадией полового развития за все время наблюдения. Полученные данные позволили определить предикторы старта полового развития у мальчиков с КЗПР.

Выявлено, что определение антимюллера гормона продемонстрировало «низкую» дискриминационную способность прогнозирования старта полового развития в течение первого года наблюдения (AUC  $0,237 \pm 0,084$ , 95 % ДИ  $0,072 - 0,402$ ); при этом SDS отставание от целевого роста  $\geq -2,1$  (чувствительность 72,4 %, специфичность 71,4 %, AUC  $0,744 \pm 0,09$ , 95 % ДИ  $0,549 - 0,938$ ), тестостерон  $\geq 0,9$  нмоль/л (чувствительность 81,3 %, специфичность 67 %, AUC  $0,734 \pm 0,1$ , 95 % ДИ  $0,538 - 0,931$ ),  $\Delta$  тестостерона на тесте с ХГч  $\geq 13,3$  нмоль/л (чувствительность 64,3 %, специфичность 85,7 %, AUC  $0,786 \pm 0,1$ , 95 % ДИ  $0,595 - 0,977$ ), ингибин В  $\geq 143$  пг/мл (чувствительность 57 %, специфичность 100 %, AUC  $0,799 \pm 0,074$ , 95 % ДИ  $0,654 - 0,944$ ) «приемлемую» дискриминационную способность метода, тогда как объем гонад  $\geq 1,7$  см<sup>3</sup> (чувствительность 75,8 %, специфичность 100 %, AUC  $0,896 \pm 0,048$ , 95 % ДИ  $0,802 - 0,989$ ) «хорошую» дискриминационную способность метода. При этом комбинация таких критериев, как объемом гонад  $\geq 1,7$  см<sup>3</sup> и содержание в сыворотке крови ингибина В  $\geq 143$  пг/мл, имела наибольшую чувствительность 88 %, специфичность 100 % (AUC  $0,939 \pm 0,036$ , 95 % ДИ  $0,839 - 1$ ), что соответствовало «отличной» дискриминационной способности метода (Рисунок 3).

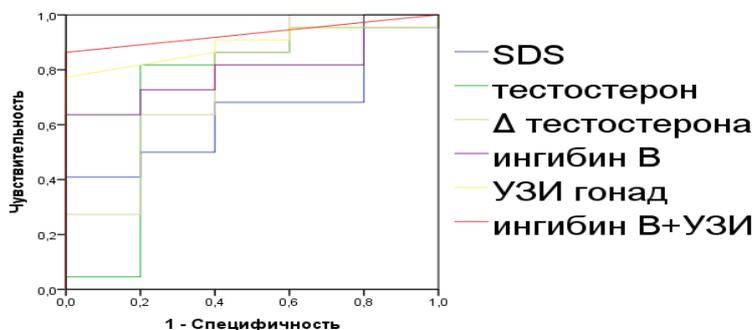


Рисунок 3 – ROC-кривые клинико-гормональных предикторов старта пубертата у мальчиков с КЗПР

Таким образом, данная комбинация, является наиболее точным клинико-гормональным предиктором старта полового развития в течение первого года наблюдения и, соответственно, может определять тактику динамического наблюдения у мальчиков с КЗПР.

### **Дифференциально-диагностические критерии КЗПР и гипогонадотропного гипогонадизма у мальчиков**

Через 2 года наблюдения группа пациентов с КЗПР составила 89,3 % (50/56) мальчиков с Me объема гонад 6,4 [4,8;7,5], группа пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом составила 10,7 % (6/56) мальчиков с Me объема гонад 0,5 [0,4;1,1]. Кроме того, пациенты второй группы имели дополнительные данные, характерные для гипогонадотропного гипогонадизма, такие как дефект гена Ppor-1 – 1 пациент (у данного пациента проведен анализ только половых гормонов и объема гонад), сочетание микропенисии с аносмией – 1 пациент, аносмию/гипоосмию – 3 пациента.

При первичном обращении мальчики с КЗПР и гипогонадотропным гипогонадизмом не отличались по показателям фактического роста (Me SDSроста -1,6 vs -0,1,  $p=0,1$ ), целевого роста (Me SDSцелевого роста 0,2 vs 0,3,  $p=0,8$ ), массы тела (Me SDSимт -0,2 vs 1,5,  $p=0,1$ ), по содержанию в сыворотке крови ТТГ (Me 2,0 vs 2,0 мМЕ/л,  $p=0,9$ ), пролактина (Me 139,5 vs 100,0 мМЕ/л,  $p=0,08$ ), кортизола (Me 350,0 vs 331,5 нмоль/л,  $p=0,7$ ), ДГЭА-с (Me 3,7 vs 3,5 мкмоль/л,  $p=0,8$ ), ИФР-1 (Me 194,0 vs 213,7 нг/мл,  $p=0,2$ ), инсулина (Me 5,3 vs 9,3 мкЕд/мл  $p=0,1$ ), тестостерона (Me 1,2 vs 0,9 нмоль/л,  $p=0,2$ ), антимюллерова гормона (Me 33,2 vs 22,4 пг/мл,  $p=0,1$ ), ГСПГ (Me 74,6 vs 44,0 нмоль/л,  $p=0,7$ ), эстрадиола (Me 39,0 vs 81,8 пмоль/л,  $p=0,1$ ).

Однако мальчики с КЗПР, в отличие от мальчиков с гипогонадотропным гипогонадизмом, при первичном обследовании значимо больше отличались от своего целевого роста (Me SDS отставание от целевого роста -1,8 vs -0,4,  $p=0,02$ ), имели значимо меньше SDSкостного возраста (Me SDS костного возраста -2,5 vs -0,2,  $p=0,03$ ), значимо больше объем гонад (Me 1,9 vs 0,5 см,  $p=0,0003$ ), базальную концентрацию ЛГ (Me 1,1 vs 0,1 мМЕ/мл,  $p=0,0002$ ), ФСГ (Me 1,9 vs 0,2 МЕ/л,  $p=0,00007$ ), ингибина В (Me 142,3 vs 31,3 пг/мл,  $p=0,00009$ ) в сыворотке крови, max ответ ЛГ (Me 18,9 vs 0,6 мМЕ/мл,  $p=0,00007$ ), maxЛГ/maxФСГ (Me 2,3 vs 0,4,  $p=0,0002$ ) на тест с аналогом ГнРГ и  $\Delta$  тестостерона (Me 14,4 vs 1,1 нмоль/л,  $p=0,0001$ ) на тесте с ХГч.

Проведен анализ традиционных критериев диагностики КЗПР. Так,  $\text{max ЛГ} \geq 10$  мМЕ/мл на тесте с ГнРГ продемонстрировал чувствительность 100 %, при специфичности 84 % (AUC  $0,920 \pm 0,037$ , 95 % ДИ 0,847-0,993), а  $\Delta$  тестостерона  $> 3,5$  нмоль/л на тесте с ХГч чувствительность 100 %, при специфичности 91,3 % (AUC  $0,957 \pm 0,027$ , 95 % ДИ 0,903-1).

При этом определение SDS отставание от целевого роста, SDS костного возраста имели «низкую» дискриминационную способность дифференциальной диагностике КЗПР и гипогонадотропного гипогонадизма, объем гонад  $\geq 1,1$  см<sup>3</sup> -чувствительность 88,9 %, специфичность 83,3 % (AUC  $0,904 \pm 0,058$ , 95 % ДИ 0,79 - 1) «хорошую» дискриминационную способность метода, тогда как  $\text{ЛГ} \geq 0,3$  мМЕ/мл имел чувствительность 86 %, специфичность 100% (AUC  $0,935 \pm 0,034$ , 95 % ДИ 0,869 - 1),  $\text{maxЛГ}/\text{maxФСГ} \geq 1$  на тесте с аналогом ГнРГ чувствительность 92 %, специфичность 100 % (AUC,  $0,960 \pm 0,025$ , 95 % ДИ 0,91-1),  $\Delta$  тестостерона  $\geq 2,7$  нмоль/л на тесте с ХГч чувствительность 98 %, специфичность 100 % (AUC,  $0,996 \pm 0,006$ , 95 % ДИ 0,985-1), а  $\text{max ЛГ} \geq 3,5$  мМЕ/мл на тесте с аналогом ГнРГ, базальные концентрации ФСГ  $\geq 0,5$  МЕ/л, ингибин В  $\geq 58$  пг/мл в сыворотке крови имели 100 % чувствительность и 100 % специфичность (AUC  $1 \pm 0$ , 95 % ДИ 1– 1) в диагностике КЗПР у мальчиков, что соответствует «отличной» дискриминационную способность метода.

Таким образом,  $\text{max ЛГ} \geq 3,5$  мМЕ/мл,  $\text{maxЛГ}/\text{maxФСГ} \geq 1$  на тесте с аналогом ГнРГ и  $\Delta$  тестостерона  $\geq 2,7$  нмоль/л на тесте с ХГч, а также базальные концентрации- ингибин В  $\geq 58$  пг/мл, ФСГ  $\geq 0,5$  МЕ/л, ЛГ  $\geq 0,3$  мМЕ/мл в сыворотке крови являются высокоточными дифференциально-диагностическими критериями КЗПР и гипогонадотропного гипогонадизма у мальчиков.

### **Оценка экономической эффективности использования дифференциально-диагностических критериев КЗПР и гипогонадотропного гипогонадизма у мальчиков**

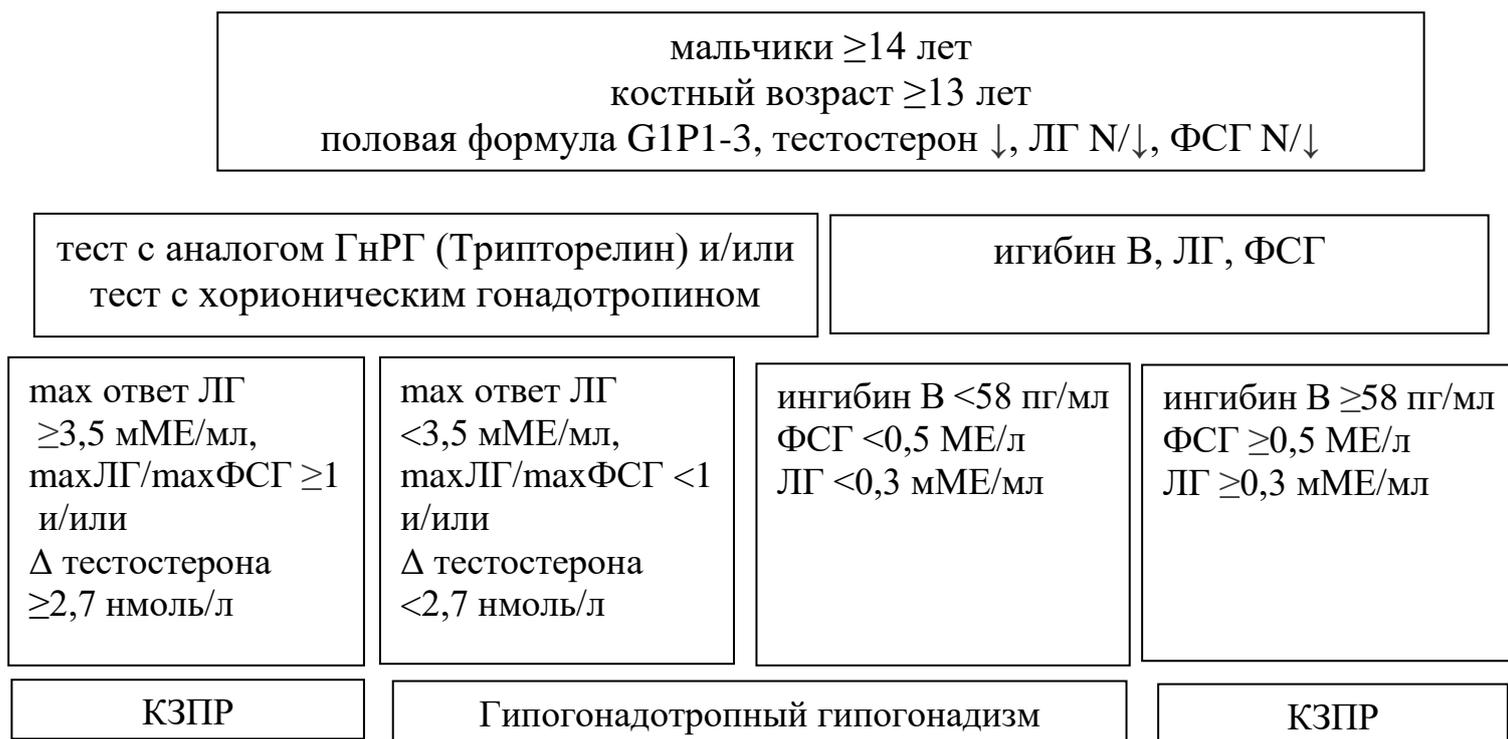
Выполнена оценка экономической целесообразности определения базальной концентрации ФСГ, ЛГ, ингибина В в сыворотке крови, в сравнении с проведением теста с аналогом ГнРГ, однодневного и трехдневного тестов с ХГч в дифференциальной диагностике КЗПР и гипогонадотропного гипогонадизма у мальчиков. Стоимость обследования составила 2800, 9060, 9120, 8364 рублей

соответственно. Экономия средств при определении базальной концентрации гормонов, в отличие от проведения стимуляционных тестов составила  $9060-2800=6260$ ,  $9120-2800=6320$ ,  $8364-2800=5564$  рублей на одного пациента, что позволило снизить в 3,2; 3,3; 3 (в среднем 3,2) раз финансовые затраты на обследование пациентов данной группы. Таким образом, экономически более целесообразно в качестве дифференциально-диагностического критерия КЗПР и гипогонадотропного гипогонадизма использовать определение базальной концентрации ингибина В, ФСГ, ЛГ в сыворотке крови. Более того, данный метод обследования является менее инвазивным (однократное исследование крови) и позволяет амбулаторно проводить дифференциальную диагностику данных состояний и выбирать оптимальную тактику ведения пациента.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведённого исследования расширяют наше представление о фенотипическом многообразии КЗПР у мальчиков, позволяют определить спектр необходимых и достаточных методов обследования при проведении дифференциальной диагностики КЗПР и гипогонадотропного гипогонадизма у мальчиков и прогнозировать старт полового развития у мальчиков с КЗПР. Алгоритм дифференциальной диагностики КЗПР и гипогонадотропного гипогонадизма представлен на рисунке 4.

Рисунок 4. – Алгоритм дифференциальной диагностики КЗПР и гипогонадотропного гипогонадизма у мальчиков



## Выводы

1. Установлено, что мальчики с конституциональной задержкой пубертата практически в половине случаев имеют дисгармоничное физическое развитие, в том числе сочетание позднего пубертата с избыточной массой тела/ожирением в 35 % случаев, что следует учитывать в диагностике данного состояния.
2. Доказано, что мальчики с конституциональной задержкой пубертата с избыточной массой тела/ожирением имеют нормальные показатели роста в 92 %, костного возраста в 84 % случаев и в 1,7 раза меньше ответ тестостерона на тесте с хорионическим гонадотропином, в противоположность мальчикам с конституциональной задержкой пубертата с нормальной массой тела, которые чаще имеют патологическую задержку роста (39,5 %), костного возраста (65,8 %) и более высокий ответ тестостерона на стимуляцию хорионическим гонадотропином (Ме 8,9 vs 15,1 нмоль/л соответственно).
3. Показано, что ускорение роста и костного возраста у мальчиков с конституциональной задержкой пубертата при избыточной массе тела/ожирении обусловлено повышенной адреналовой активностью (Ме ДГЭА-с 4,4 vs 3,3 мкмоль/л) и инсулин-индуцированным снижением ГСПГ (Ме инсулина 9,7 vs 4,0 мкЕд/мл; Ме ГСПГ 50,3 vs 93,8 нмоль/л).
4. Установлено, что такая комбинация, как объем гонад  $\geq 1,7$  см<sup>3</sup> в сочетании с концентрацией ингибина В  $\geq 143$  пг/мл в сыворотке крови имеет наилучшую чувствительность (88 %) и специфичность (100 %) в прогнозировании старта полового развития в течение года наблюдения у мальчиков с конституциональной задержкой пубертата.
5. Установлено, что как тах ответ ЛГ  $\geq 3,5$  мМЕ/мл, коэффициент тахЛГ/тахФСГ  $\geq 1$  на тесте с аналогом гонадотропин-рилизинг гормона и  $\Delta$  тестостерона  $\geq 2,7$  нмоль/л на тесте с хорионическим гонадотропином, так и базальная концентрация ингибина В  $\geq 58$  пг/мл, ФСГ  $\geq 0,5$  МЕ/л, ЛГ  $\geq 0,3$  мМЕ/мл в сыворотке крови имеют наилучшую чувствительность и специфичность в диагностике конституциональной задержки пубертата у мальчиков.
6. Показано, что при дифференциальной диагностике конституциональной задержки пубертата и гипогонадотропного гипогонадизма экономически целесообразнее (в среднем в 3,2 раза менее затратно) исследовать базальную концентрацию ингибина В, ФСГ, ЛГ в сыворотке крови, чем проводить стимуляционные тесты

### **Практические рекомендации**

1. Обследование мальчиков с задержкой полового развития и избыточной массой тела/ожирением начинать с исключения конституциональной задержки пубертата.
2. С целью дифференциальной диагностики конституциональной задержки пубертата и гипогонадотропного гипогонадизма у мальчиков как альтернативу стимуляционным тестам с аналогом гонадотропин-рилизинг гормона и/или с хорионическим гонадотропином определять базальную концентрацию ФСГ, ЛГ, ингибин В в сыворотке крови.
3. Для диагностики конституциональной задержки пубертата у мальчиков использовать следующие точки отсечения: для  $\text{max}$  ответа ЛГ  $\geq 3,5$  мМЕ/мл, коэффициента  $\text{max}$ ЛГ/ $\text{max}$ ФСГ  $\geq 1$  на тесте с аналогом гонадотропин-рилизинг гормона (Трипторелин), для  $\Delta$  тестостерона  $\geq 2,7$  нмоль/л на тесте с хорионическим гонадотропином, для базальной концентрации ингибина В  $\geq 58$  пг/мл, ФСГ  $\geq 0,5$  МЕ/л, ЛГ  $\geq 0,3$  мМЕ/мл в сыворотке крови.
4. Для прогнозирования старта полового развития в течение года наблюдения у мальчиков с конституциональной задержки пубертата в первую очередь необходимо оценивать объем гонад методом эховолуметрии и концентрацию ингибина В в сыворотке крови.
5. Для прогнозирования старта полового развития в течение первого года наблюдения и выбора тактики динамического наблюдения у мальчиков с конституциональной задержки пубертата использовать следующие точки отсечения: для объема гонад  $\geq 1,7$  см<sup>3</sup>, для ингибина В  $\geq 143$  пг/мл в сыворотке крови.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Осипова Л.Б. Конституциональная задержка пубертата у мальчиков: клинико-гормональная характеристика / Л.Б. Осипова // Эндокринология: новости, мнения, обучение (импакт-фактор 0,257). – 2016. - Т. 15. - № 2. - С. 87-88. -2/2 с.
2. Осипова Л.Б. Клинический случай парциального гипергонадотропного гипогонадизма у мальчика с конституциональной задержкой пубертата/ Л.Б. Осипова, Л.Н. Самсонова, О.Ю. Латышев, Э.П. Касаткина, Г.Ф. Окминян, Е.В. Киселева // Эндокринология: новости, мнения, обучение (импакт-фактор 0,257). – 2016. - Т. 17. - № 4. - С. 91 - 94. - 4/0,7 с.
3. Бржезинская Л.Б. Задержка роста и полового развития у мальчика с целиакией/ Л.Б. Бржезинская, О.Ю. Латышев, Л.Н. Самсонова, Г.Ф. Окминян, Е.В. Киселева, Э.П. Касаткина, М.И. Пыков // Проблемы эндокринологии (импакт-фактор 0,630). - 2017. - Т. 63. - № 2. - С. 103 – 105.

-3/0,4 с.

4. Бржезинская Л.Б. Информативность стимуляционных проб с гонадолиберинном и хорионическим гонадотропином в диагностике конституциональной задержки пубертата у мальчиков / Л.Б. Бржезинская // Эндокринология: новости, мнения, обучение (импакт-фактор 0,257). - 2017. – Т. 19. - № 2. – С. 113-114. -2/2 с.

5. Бржезинская Л.Б. Клинико-гормональная характеристика конституциональной задержки полового развития у мальчиков с ожирением / Л.Б. Бржезинская, Л.Н. Самсонова, О.Ю. Латышев, Г.Ф. Окминян, Е.В. Киселева, Э.П. Касаткина // Эндокринология: новости, мнения, обучение (импакт-фактор 0,257). - 2017. - Т. 20. - № 3. - С. 78-84. – 7/1,2 с.

6. Бржезинская Л.Б. Клинико-гормональные предикторы старта пубертата у мальчиков с конституциональной задержкой полового развития/ Л.Б. Бржезинская// Эндокринология: новости, мнения, обучение (импакт-фактор 0,257). - 2018. – Т. 7. - № 2. –С 85-87. -3/3 с.

7. Осипова Л.Б. Морфотипы мальчиков с конституциональной задержкой пубертата / Л.Б. Осипова, О.Ю. Латышев, Л.Н. Самсонова, Г.Ф. Окминян, Е.В. Киселева // Сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов «Достижение персонализированной медицины сегодня- результат практического здравоохранения завтра». - Москва, 02 - 05 марта 2016 г. - С. 332. -1/0,2 с.

8. Осипова Л.Б. Конституциональная задержка пубертата у мальчиков: особенности морфотипа/ Л.Б. Осипова // Материалы VII конференции молодых ученых РМАПО с международным участием «Шаг в завтра». - Москва, 20-21 апреля 2016. - Т. 2. - С. 79 - 81. – 3/3 с.

9. Бржезинская Л.Б. Клинико-гормональная характеристика мальчиков с конституциональной задержкой пубертата в зависимости от показателей массы тела / Л.Б. Бржезинская, Л.Н. Самсонова, О.Ю. Латышев, Г.Ф. Окминян, Е.В. Киселева // Сборник тезисов III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии». - Москва, 1 - 4 марта 2017 г. - С. 478- 479. – 2/0,4 с.

10. Бржезинская Л.Б. К вопросу о диагностике конституциональной задержки пубертата у мальчиков / Л.Б. Бржезинская // Материалы VIII конференции молодых ученых РМАНПО с международным участием «Горизонты медицинской науки». - Москва, 19-20 апреля 2017. –Т. 2. -С.100-101. -2/2 с.

11. Бржезинская Л.Б. Предикторы старта полового развития у мальчиков с конституциональной задержкой пубертата / Л.Б. Бржезинская // Материалы IX Конференции молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное», - Москва, 19-20 апреля

2018. –Т. 1. -С.70-72. -3/3 с.

12. Бржезинская Л.Б. Современные подходы к диагностике гипогонадотропного гипогонадизма/ Л.Б. Бржезинская, Л.Н. Самсонова, О.Ю. Латышев, Г.Ф. Окминян, Е.В. Киселева, Э.П. Касаткина // Материалы III Всероссийской конференции с международным участием «Репродуктивное здоровье женщин и мужчин». - Москва, 21 - 22 апреля 2018 г. - С. 21- 22. -2/ 0,3 с.

13. Бржезинская Л.Б. Конституциональная задержка полового развития у мальчиков: предикторы старта пубертата/ Л.Б. Бржезинская, Л.Н. Самсонова, О.Ю. Латышев, Г.Ф. Окминян, Е.В. Киселева // Материалы IV Московского городского съезда педиатров «Трудный диагноз» в педиатрии. - Москва, 17 - 19 октября 2018 г. - С. 67. -1/ 0,2 с.

14. Osipova L. Constitutional Delay of Puberty: Clinical and Hormonal Characteristics of Patients/ L. Osipova, O. Latyshev, L. Samsonova, G. Okminyan E. Kiseleva, E. Kasatkina // Hormone Research in Paediatrics (Impact factor 2,103). Abstracts. 55th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE). - Paris, September 10-12, 2016. - Vol. 86. -Suppl. 1. - P. 292. – 1/0,2 с.

15. Latyshev O. The sensitivity and specificity of the test with gonadoliberin in diagnosing of hypogonadotropic hypogonadism in boys/ O. Latyshev, L. Brzezinski, L. Samsonova, E. Kiseleva, G. Okminyan, E. Kasatkina // Abstracts. 6<sup>th</sup> I-DSD Symposium. - Copenhagen, 29 June- 1 July, 2017. - P. 33. -1/0,2 с.

16. Brzhezinski L. The constitutional delay of puberty and overweight/obesity in boys/ L. Brzhezinski, L. Samsonova, O. Latyshev, G. Okminyan E. Kiseleva, E. Kasatkina // Abstracts. 5<sup>th</sup> International Conference on Nutrition and Growth. - Paris, March 1-3, 2018. - P. 275. -1/0,2 с.

17. Brzhezinskaia L. The start predictors of puberty in boys with constitutional delay of puberty/ L. Brzhezinskaia, L. Samsonova, O. Latyshev, , G. Okminyan E. Kiseleva, E. Kasatkina // Hormone Research in Paediatrics (Impact factor 2,103). Abstracts. 57th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE). - Athens, September 27-29, 2018. - Vol. 90. - Suppl. 1. - P. 511-512. -2/0,3 с.

#### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

**AUC** площадь под ROC-кривой

**ГнРГ** гонадотропин-релизинг гормон

**ГСПГ** глобулин, связывающий половые гормоны

**ДГЭА-с** дегидроэпиандростерон-сульфат

**ДИ** доверительный интервал

**ИФР-1** инсулиноподобный фактор роста

**КЗПР** конституциональная задержка полового развития

**ЛГ** лютеинизирующий гормон

**ТТГ** тиреотропный гормон

**ФСГ** фолликулостимулирующий гормон

**ХГч** человеческий хорионический гонадотропин

