



Дифференциальная диагностика конституциональной задержки пубертата и гипогонадотропного гипогонадизма у мальчиков

© О.Ю. Латышев, Л.Б. Бржезинская*, Г.Ф. Окминян, Е.В. Киселева, М.И. Пыков, Э.П. Касаткина, Л.Н. Самсонова

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Обоснование. Продолжается обсуждение проблемы дифференциальной диагностики конституциональной задержки пубертата (КЗП) и гипогонадотропного гипогонадизма (гипоГ) у мальчиков, что объясняется схожими этиопатогенетическими механизмами и клинической картиной данных состояний.

Цель: уточнить дифференциально-диагностические критерии КЗП и гипоГ у мальчиков.

Методы. В исследование включено 56 мальчиков 14,4±0,7 года с 1 стадией полового развития по Таннер (G1P1-3/объем гонад <3 см³). В исследование не вошли пациенты с гипергонадотропным гипогонадизмом (гиперГ), получающие лечение половыми стероидами или гонадотропинами в предшествующие 12 мес, пациенты с эндокринными/соматическими заболеваниями, влияющими на половое развитие. При первичном обращении оценивали антропометрические показатели, костный возраст, объем гонад, концентрацию гормонов в сыворотке крови, результаты диагностических тестов с аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ). Критерием гипоГ считали объем яичек <3 см³ по истечению двух лет наблюдения. В зависимости от данного критерия, пациентов разделили на две группы: КЗП (n=50) и гипоГ (n=6).

Результаты. Пациенты с КЗП, в отличие от мальчиков с гипоГ, исходно значимо больше отличались от целевого роста (Me SDS -1,8 и -0,4 соответственно, p=0,02), имели значимо меньший костный возраст (Me SDS -2,5 против -0,2, p=0,03), значимо больший объем гонад (Me 1,9 см³ и 0,5 см³, p=0,0003) и концентрацию в сыворотке крови ингибина В (Me 142,3 и 31,3 пг/мл, p=0,00009), лютеинизирующего гормона (ЛГ) (Me 1,1 и 0,1 мЕд/мл, p=0,0002), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) (Me 1,9 и 0,2 мЕд/л, p=0,00007) и max ЛГ (Me 18,9 и 0,6 мЕд/мл, p=0,00007), значимо больший коэффициент max ЛГ/ФСГ (Me 2,3 и 0,4, p=0,0002) по результатам теста с аналогом ГнРГ и Δ тестостерона (Me 14,4 и 1,1 нмоль/л, p=0,0001) по данным теста с ХГЧ. При оценке дискриминационной способности методов дифференциальной диагностики КЗП и гипоГ, базальная концентрация ЛГ ≥0,3 мЕд/л продемонстрировала чувствительность 86%, специфичность 100%, коэффициент max ЛГ/ФСГ ≥1 – чувствительность 92%, специфичность 100%, Δ тестостерона ≥2,7 нмоль/л – чувствительность 98%, специфичность 100%. При этом, max ЛГ ≥3,5 мЕд/мл, ФСГ ≥0,5 мЕд/л, ингибин В ≥58 пг/мл имели 100% чувствительность и специфичность в диагностике КЗП у мальчиков.

Вывод. Таким образом, базальное содержание ингибина В ≥58 пг/мл, ФСГ ≥0,5 мЕд/л, ЛГ ≥0,3 мЕд/мл, так же, как и max ЛГ ≥3,5 мЕд/мл, коэффициент max ЛГ/ФСГ ≥1,0 по результатам теста с аналогом ГнРГ и Δ тестостерона ≥2,7 нмоль/л по результатам теста с ХГЧ являются высокоточными дифференциально-диагностическими критериями КЗП и гипоГ у допубертатных мальчиков.

Ключевые слова: задержка пубертата, гипогонадотропный гипогонадизм, конституциональная задержка пубертата, ингибин В, хорионический гонадотропин, тестостерон.

The differential diagnosis of constitutional delay of puberty and hypogonadotropic hypogonadism in boys

© Oleg Y. Latyshev, Lubov B. Brzhezinskaya*, Goar F. Okminyan, Elena V. Kiseleva, Mihail I. Pykov, Elvira P. Kasatkina, Lubov N. Samsonova

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

BACKGROUND. The problem of differential diagnosis of constitutional delay of puberty/CDP and hypogonadotropic hypogonadism/HH in boys is discussed, as boys have similar genetic mechanisms and appearance.

AIMS: to determine accuracy of the criteria for the differential diagnosis of CDP and HH.

MATERIALS. The study included 56 boys 14.4±0.7 years old with delayed puberty (G1P1-3/testicular volume <3 cm³). We excluded patients with hypergonadotropic hypogonadism, treated with sex steroids or gonadotropins for 12 months, with endocrine/somatic diseases affecting puberty. At the first visit, we evaluated anthropometric data, bone age, testicular volume, hormones and the results of the gonadotropin-releasing hormone test (GnRH) agonist test and the human chorionic gonadotropin test (hCG) test. The HH was defined by a testicular volume <3 cm³ after 2 years follow-up. The patients were divided into two groups: the first group with CDP and testicles ≥3 cm³ (n=50) and the second group with HH and testicles <3 cm³ (n=6).

RESULTS. At the first visit in boys with CDP corrected target height was less (Me SDS -1.8 vs -0.4, p=0.02), bone age was less (Me SDS -2.5 vs -0.2 p=0.03), testicular volume was more (Me 1.9 vs 0.5, p=0.0003), hormones were significantly higher, such as LH (Me 1.1 vs 0.1 mIU/ml, p=0.0002), FSH (Me 1.9 vs 0.2 IU/l, p=0.00007), inhibin B (Me 142.3 vs 31.3 pg/ml, p=0.00009), max LH (Me 18.9 vs 0.6 mIU/ml, p=0.00007), max LH/FSH (Me 2.3 vs 0.4, p=0.0002) on the GnRH agonist test and Δ testosterone (Me 14.4 vs 1.1 nmol/l, p=0.0001) on the hCG test than in boys with HH. The LH ≥0.3 mIU/ml had 86% sensitivity, 100% specificity; max LH/FSH ≥1 – 92% sensitivity, 100% specificity; Δ testosterone ≥2.7 nmol/l on the hCG test – 98% sensitivity, 100% specificity for differential diagnosis of CDP and HH in boys. However, max LH ≥3.5 mIU/ml on the GnRH agonist test, FSH ≥0.5 IU/l, inhibin B ≥58 pg/ml had 100% sensitivity and specificity for diagnosis of CDP.

CONCLUSIONS. The inhibin B ≥58 pg/ml, LH ≥0.3 mIU/ml, FSH ≥0.5 IU/l or max LH ≥3.5 mIU/ml, max LH/FSH ≥1,0 on the GnRH agonist test, Δ testosterone ≥2.7 nmol/l on the hCG test have an excellent accuracy for the differential diagnosis of CDP and HH in prepubertal boys with delayed puberty.

Keywords: delayed puberty, hypogonadotropic hypogonadism, constitutional delay of puberty, inhibin B, chorionic gonadotropin, testosterone.

Обоснование

Задержка полового развития — патологическое состояние, характеризующееся запаздыванием появления клинических признаков полового созревания в возрасте, превышающем на 2–2,5 стандартных отклонения по сравнению со средними сроками. Задержка полового развития является одной из наиболее частых причин обращения к детскому эндокринологу, встречается с частотой 5% среди мальчиков старше 14 лет [1]. Задержка полового развития представлена двумя формами: перманентный и транзиторный гипогонадизм. К перманентной форме относится гипогонадотропный (гипоГГ) и гипергонадотропный (гиперГГ) гипогонадизм, а к транзитной форме — конституциональная задержка пубертата (КЗП) и функциональная задержка полового развития на фоне соматической и/или эндокринной патологии [2]. Диагноз КЗП устанавливается после исключения других причин задержки полового созревания [1]. Не вызывает затруднений выявление гиперГ и задержки полового развития на фоне хронических заболеваний. Нерешенной остается проблема дифференциальной диагностики КЗП и гипоГ. Причина этого заключается в этиопатогенетической и, возможно, генетической близости, а также схожих клинических и лабораторных проявлениях данных патологических состояний [3]. 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 [4]. Данное обстоятельство обусловлено, во-первых, ограниченными возможностями тестов, во-вторых, отсутствием стандартизации проведения и оценки диагностических тестов. Кроме того, ограничение накладывают длительные, инвазивные и дорогостоящие протоколы проведения тестов. В целом ни один тест или их комбинация не может окончательно подтвердить КЗП. Только динамическое наблюдение за пациентом до завершения полового развития позволяет решить эту задачу [1]. В тоже время в ряде зарубежных исследований опубликована информация об использовании в дифференциальной диагностике КЗП и гипоГ содержания в сыворотке крови не стимулированных половых гормонов, в том числе, таких показателей, как ингибин В, антимюллеров гормон [5–7]. Однако данные показатели не применяются в отечественных клинических рекомендациях диагностики и лечения гипогонадизма у детей и подростков [8]. Таким образом, требуется переоценка роли определения базальной концентрации «половых» гормонов в дифференциальной диагностике КЗП и гипоГ, стандартизация проведения и разработка новых оценочных критериев диагностических тестов с аналогом ГнРГ и ХГЧ.

Цель

Уточнить дифференциально-диагностические критерии КЗП и гипоГ у мальчиков.

Методы

Дизайн исследования

Проведено проспективное одноцентровое когортное клиническое исследование. В исследование приняли участие мальчики с задержкой полового созревания, основную группу составили пациенты с КЗП, в группу сравнения определены пациенты с гипоГ. Обследование проведено в два этапа.

— На первом этапе исследования у мальчиков с задержкой полового развития оценивали антропометрические показатели, костный возраст, объем гонад, длину кавернозных тел, концентрацию гормонов в сыворотке крови, результаты диагностических тестов с аналогом ГнРГ и ХГЧ.

— На втором этапе через 2 года после первичного обследования проведена оценка полового развития. Критерием гипоГ считали объем гонад <3 см³ [9]. В зависимости от данного критерия пациентов разделили на две группы: КЗП и гипоГ. Проведено сравнение исходных клинико-гормональных показателей этих групп пациентов.

Критерии соответствия

Критерии включения. В исследование включали мальчиков в возрасте >13,5 лет с 1 стадией полового развития по шкале Таннер (G1P1-3/объем гонад <3 см³). У законных представителей всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения. В исследование не включались мальчики с гиперГ; получавшие лечение половыми стероидами или гонадотропными гормонами предшествующие 12 мес; имеющие эндокринные (гипотиреоз, гиперкортицизм, гиперпролактинемия, сахарный диабет и др.) или соматические (бронхолегочные, сердечно-сосудистые, нефро-урологические, гастроэнтерологические, в том числе целиакия) заболевания, влияющие на половое развитие.

Условия проведения

Исследование проведено на кафедре детской эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Обследование пациентов проводилось в отделении эндокринологии ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ».

Продолжительность исследования

Набор пациентов в исследование проводился с 2015 по 2018 г. Наблюдение пациентов проводилось

в течение двух лет, включающие два визита: исходно, через два года.

Описание медицинского вмешательства

Пациентам проводился клинический осмотр с оценкой полового развития по шкале Таннер, УЗИ органов мошонки (на этапе включения и через 2 года после включения в исследование), рентгенография кистей с последующей оценкой костного возраста, взятие крови из периферической вены до подкожного введения аналога ГнРГ (Трипторелин 0,1 мг) и через 1, 4, 24 ч после введения препарата. Взятие крови из периферической вены до внутримышечного введения ХГч (однократно ХГч 2000 МЕ/м²) и через 24, 48, 72 ч после введения препарата или введения ХГч (2000 МЕ 1 раз в день в течение трех последовательных дней) и взятие крови через 24 ч после введения препарата.

Основной исход исследования

Основными показателями служили: антропометрические данные (SDS отставание от целевого роста), инструментальные (объем гонад, SDS костного возраст) и лабораторные — гонадотропные гормоны (ЛГ, ФСГ и тах ЛГ, тах ЛГ/ФСГ на тесте с аналогом ГнРГ), половые гормоны (ингибин В и тестостерон на тесте с ХГч).

Дополнительные исходы исследования

Дополнительно анализировали семейный анамнез, антропометрические показатели (SDS целевого роста, SDS роста, SDSимт, длина кавернозных тел), лабораторные данные (пролактин, ТТГ, Т4 свободный, ИФР1, ДГЭАс, эстрадиол, ГСПГ, инсулин, антимюллеров гормон, тестостерон).

Анализ в подгруппах

Через 2 года наблюдения пациенты были распределены в две группы. 1-я группа — пациенты с КЗП 89,3% (50/56) с Ме объема гонад 6,4 см³ [4,8; 7,5]. 2-я группа — пациенты с гипоГ 10,7% (6/56) с Ме объема гонад 0,5 см³ [0,4; 1,1]. Проведено сравнение исходных показателей данных групп пациентов.

Методы регистрации исходов

Расчет антропометрических показателей проводился с помощью компьютерной программы KIGS Auxology Calculator 1.0 («Pfizer», США). Целевой рост, SDS целевого роста рассчитывали на основании роста родителей. SDS отставание от целевого роста считали как разницу между SDS роста и SDS целевого роста.

Оценку костного возраста проводили по методу Greulich-Pyle с расчетом SDS костного возраста.

УЗИ гонад проводили на аппаратах Esaote MyLab70, Toshiba Aplio 500 с использованием линейных датчиков с частотой 18 МГц. Объем гонад (см³) рас-

считывали по формуле: 0,523·передне-задний размер (см)·верхне-нижний размер (см)·толщина яичка (см). Длину кавернозных тел определяли при помощи линейки.

Определение концентрации ингибина В (Inhibin B Gen II Elisa) и антимюллерова гормона (AMH 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, Аксес 2, Лиазон, Адвия-кентавр, Элексис 2010. Референсные значения: ТТГ — 0,4–4,7 мкМЕ/л ($n=56$), свТ4 — 7,9–14,4 пмоль/л ($n=56$), пролактин — 90–450 мМЕ/л ($n=50$), кортизол — 138–690 нмоль/л ($n=47$), ДГЭА-с — 1,4–11,3 мкмоль/л ($n=47$), 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 ($n=52$), инсулин — 2,6–24,6 мкЕд/мл ($n=47$), ингибин В — 4–352 пг/мл ($n=54$), антимюллеров гормон — 4,95–144,48 нг/мл ($n=54$), ЛГ — 0,8–7,6 мМЕ/мл ($n=56$), ФСГ — 0,7–11,1 МЕ/л ($n=56$), тестостерон в 11–16 лет — 2,25–26,99 нмоль/л ($n=56$), эстрадиол — 0–206 пмоль/л ($n=50$), ГСПГ — 13,3–89,5 нмоль/л ($n=36$), индекс свободного тестостерона — 14,8–94,8% ($n=36$).

Диагностические тесты проводили с аналогом ГнРГ (Трипторелин) 0,1 мг п/к и с ХГч 2000 МЕ/м² (однодневный тест) или 2000 МЕ 1 раз в день в течение трех последовательных дней (трехдневный тест).

Этическая экспертиза

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

Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных выполнен с применением программ Excel («Microsoft», США), Statistica ver.7 («StatSoft Inc.» США), IBM SPSS Statistics ver.17. («SPSS: An IBM Company», США). Результаты исследования представлены в виде абсолютных чисел, процентных долей, средних значений, медиан. Достоверность различий между сравниваемыми группами устанавливали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Статистическую значимость различий средних величин оценивали по t -критерию Стьюдента. Статистически значимыми считались 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 интер-

вале 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

Объекты (участники) исследования

В исследование включено 56 мальчиков в возрасте >13,5 лет с 1-й стадией полового развития по шкале Таннер (G1P1-3/объем гонад <3 см³). Проведенное исследование позволило уточнить частоту КЗП и гипоГ среди мальчиков с задержкой полового развития, за исключением случаев гиперГ и задержки полового развития на фоне соматической/эндокринной патологии, и сравнить клиничко-лабораторные данные пациентов с гипоГ и КЗП. По данным исследования, задержка полового созревания в 89,3% (50/56) случаев представлена КЗП и в 10,7% (6/56) — вызвана гипоГ. В данном исследовании критерием гипоГ считали сохранение допубертатного объема гонад (<3 см³) через два года после первичного обследования [9]. Кроме того, пациенты, не продемонстрировавшие увеличение объема гонад >3 см³ в течение 2 лет, имели дополнительные клиничко-лабораторные показатели, характерные для гипоГ: дефект гена PROP1 — 1 пациент (у данного пациента проведен анализ только половых гормонов, объема гонад, длины кавернозных тел), аноскопию/гипоскопию — 4 пациента, у одного из которых отмечалась микропенисия и крипторхизм. В целом гипоГ в составе гипопитуитаризма выявлен в 1 случае, изолированный гипоГ — в 5 наблюдениях, из них с аносмией/гипосмией — 4 пациента.

Сформировано две группы: в первую включены пациенты с КЗП ($n=50$). Вторую группу составили пациенты с гипоГ ($n=6$). На момент включения в исследование обе группы пациентов были сопоставимы по возрасту ($14,4\pm 0,8$ лет и $15,3\pm 1,9$ лет, соответственно, $p=0,3$).

Основные результаты исследования

Оценка антропометрических показателей позволила установить, что пациенты с КЗП и гипоГ имели сопоставимый целевой рост (Me SDS целевого роста 0,2 против 0,3, $p=0,8$) и значительно не отличались по показателям фактического роста (Me SDS роста $-1,6$ и $-0,1$, $p=0,1$). Однако рост пациентов с КЗП значительно больше отличался от целевого роста, что не наблюдалось в группе пациентов с гипоГ (Me SDS отставание от целевого роста $-1,8$ и $-0,4$, $p=0,02$).

При анализе показателей костного созревания выявлено, что у мальчиков с КЗП костный возраст был значительно меньше по сравнению с пациентами с гипоГ (Me SDS костного возраста $-2,5$ и $-0,2$ соответственно, $p=0,03$).

Установлено, что SDS отставание от целевого роста, SDS костного возраста имели «низкую» дискриминационную способность в дифференциальной диагностике КЗП и гипоГ.

Объем гонад в группе мальчиков с КЗП был значительно больше по сравнению с этим показателем в группе с гипоГ (Me 1,9 и 0,5 см³ соответственно, $p=0,0003$). При этом обе группы пациентов не отличались по размеру кавернозных тел ($4,2\pm 0,8$ и $4,6\pm 1,4$ см соответственно, $p=0,4$).

Такой показатель, как объем гонад с точкой отсечения $\geq 1,1$ см³, продемонстрировал «хорошую» дискриминационную способность дифференциальной диагностики КЗП и гипоГ с чувствительностью 88,9%, специфичностью 83,3% (AUC $0,904\pm 0,058$, 95% ДИ 0,79–1).

Установлено, что обе группы пациентов не отличались по базальной концентрации в сыворотке крови ряда «половых» гормонов — тестостерона (Me 1,2 и 0,9 нмоль/л, $p=0,2$), антимюллерова гормона (Me 33,2 и 22,4 пг/мл, $p=0,1$).

Однако мальчики с КЗП, по сравнению с пациентами с гипоГ, имели значительно большую базальную концентрацию в сыворотке крови ЛГ (Me 1,1 и 0,1 мМЕ/мл, $p=0,0002$), ФСГ (Me 1,9 и 0,2 МЕ/л, $p=0,00007$), ингибина В (Me 142,3 и 31,3 пг/мл, $p=0,00009$).

Показано, что пациенты с КЗП, в отличие от мальчиков с гипоГ, продемонстрировали значительно больший рост концентрации ЛГ (Me max ЛГ 18,9 и 0,6 мМЕ/мл, $p=0,00007$), коэффициент max ЛГ/ФСГ (Me max ЛГ/ФСГ 2,3 и 0,4, $p=0,0002$) в ходе теста с аналогом ГнРГ и Δ тестостерона (Me 14,4 и 1,1 нмоль/л, $p=0,0001$) по данным теста с ХГч.

Проведен анализ традиционных оценочных критериев диагностических тестов. На сегодняшний день в отечественной литературе для диагностического теста с аналогом ГнРГ в качестве точки отсечения принято значение ЛГ ≥ 10 мМЕ/л, а для теста с ХГч — Δ тестостерона $\geq 3,5$ нмоль/л [8]. При использовании данных точек отсечения в нашей группе пациентов тест с аналогом ГнРГ продемонстрировал чувствительность 100% при специфичности 84% (AUC $0,920\pm 0,037$, 95% ДИ 0,847–0,993), тест с ХГч — чувствительность 100%, специфичность 91,3% (AUC $0,957\pm 0,027$, 95% ДИ 0,903–1).

Проведен поиск новых точек отсечения диагностических тестов с аналогом ГнРГ и ХГч. Так, концентрация ЛГ $\geq 3,5$ мМЕ/мл в ходе теста с аналогом ГнРГ продемонстрировала чувствительность 100%, специфичность 100%, AUC 1 ± 0 (95% ДИ 1–1), а Δ тестостерона $\geq 2,7$ нмоль/л по данным теста с ХГч — чувствительность 98%, специфичность 100% (AUC $0,996\pm 0,006$, 95% ДИ 0,985–1).

Кроме того, коэффициент max ЛГ/ФСГ, полученный по результатам теста с аналогом ГнРГ, при точке отсечения $\geq 1,0$ продемонстрировал «отличную»

дискриминационную способность дифференциальной диагностики КЗП и гипоГ с чувствительностью 92%, специфичностью 100% (AUC $0,960 \pm 0,025$, 95% ДИ $0,91-1$).

Изучена возможность использовать другие, более доступные и экономичные по сравнению с диагностическими тестами, показатели для дифференциальной диагностики КЗП и гипоГ.

Базальная концентрация ЛГ, ФСГ, ингибина В в сыворотке крови продемонстрировала «отличную» дискриминационную способность. Так, содержание ЛГ $\geq 0,3$ мМЕ/мл в сыворотке крови имело чувствительность 86%, специфичность 100% (AUC $0,935 \pm 0,034$, 95% ДИ $0,869-1$), а ФСГ $\geq 0,5$ МЕ/л и ингибин В ≥ 58 пг/мл обладали чувствительностью 100%, специфичностью 100% (AUC 1 ± 0 , 95% ДИ $1-1$).

Дополнительные результаты исследования

Анализ анамнестических данных показал, что в группе мальчиков с КЗП, по сравнению с группой мальчиков с гипоГ, значительно чаще отмечались случаи позднего полового созревания в семье (80 и 16,7%, $p=0,003$).

Обе группы пациентов значимо не отличались по показателям массы тела (Me SDS ИМТ $-0,2$ против $1,5$, $p=0,1$).

При оценке гормональных показателей выявлено, что обе группы были сопоставимы по содержанию в сыворотке крови гормонов щитовидной железы — ТТГ (Me $2,0$ и $2,0$ мМЕ/л, $p=0,9$), свТ4 (Me $13,1$ и $10,2$ пмоль/л, $p=0,2$); надпочечников — кортизол (Me $350,0$ и $331,5$ нмоль/л, $p=0,7$), ДГЭА-с (Me $3,7$ и $3,5$ мкмоль/л, $p=0,8$); гипофиза — пролактин (Me $139,5$ и $100,0$ мМЕ/л, $p=0,08$), ИФР-1 (Me $194,0$ и $213,7$ нг/мл, $p=0,2$), инсулина (Me $5,3$ и $9,3$ мкЕд/мл, $p=0,1$), ГСПГ (Me $74,6$ и $44,0$ нмоль/л, $p=0,7$) эстрадиола (Me $39,0$ и $81,8$ пмоль/л, $p=0,1$).

Нежелательные явления

Нежелательные явления отсутствовали.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Базальное содержание ингибина В, ЛГ, ФСГ, но не тестостерона и АМГ, имеет сопоставимую с диагностическими тестами (с аналогом ГнРГ и ХГЧ) чувствительность и специфичность в дифференциальной диагностике КЗП и гипоГ.

Принятые в практике критерии оценки диагностического теста с аналогом ГнРГ ($\text{maxЛГ} \geq 10$ мМЕ/л) показали чувствительность (100%), специфичность (84%) в диагностике КЗП. Установленная в исследовании точка отсечения $\text{maxЛГ} \geq 3,5$ мМЕ/л демонстрирует большую чувствительность и специфичность (100%). Также высокую диагностическую способность продемонстрировал такой показатель,

как коэффициент $\text{max ЛГ/ФСГ} \geq 1$ (чувствительность 92%, специфичность 100%).

Высокую диагностическую способность показала проба с ХГЧ при использовании точки отсечения Δ тестостерона $\geq 2,7$ нмоль/л (чувствительность 98%, специфичность 100%).

Обсуждение основного результата исследования

Остается до конца нерешенной задача дифференциальной диагностики КЗП и гипоГ, что не позволяет своевременно определить причину, оценить последствия задержки полового развития у мальчика и, соответственно, выбрать оптимальную тактику ведения пациента. Сложность диагностики определяется, прежде всего, сходными клиническими и гормональными проявлениями гипоГ и КЗП, а также, предположительно, общей генетической основой этих состояний [3]. В случае КЗП низкий уровень гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ) и половых гормонов (тестостерон, ингибин В) связан с недостаточной зрелостью гипоталамуса для секреции ГнРГ, отсутствие секреции половых гормонов при гипоГ определяется поражением гипоталамо-гипофизарной системы. Во-вторых, проблемы в диагностике связаны с отсутствием доступных, высокоинформативных методов, позволяющих дифференцировать КЗП и гипоГ [4]. В ряде случаев окончательно провести дифференциальную диагностику данных состояний возможно только при завершении полового развития [1].

Обследование пациентов с задержкой полового развития, помимо гормонального исследования, включает оценку показателей роста и костного возраста. Известно, для мальчиков с КЗП характерна патологическая задержка роста и костного созревания. Такие дети, как правило, уже с раннего возраста незначительно отстают в росте от сверстников. При этом индивидуальный график роста в большинстве случаев соответствует 3–10 перцентильям. Костный возраст обычно отстает на 2–4 года и соответствует физическому развитию. В то же время для мальчиков с гипоГ характерно соответствие роста и костного возраста хронологическому возрасту в препубертатном периоде [10].

Результаты проведенного исследования показали, что рост пациентов с КЗП, по сравнению с мальчиками с гипоГ, значимо больше отличался от целевого роста ($p=0,02$) при сопоставимом фактическом росте ($p=0,1$). Таким образом, показано, что более чувствительным показателем КЗП является не фактический рост ребенка (SDS роста), а рост, рассчитанный в зависимости от целевого роста ребенка (SDS отставание от целевого роста).

Мальчики с КЗП имели значимо меньше SDS костного возраста, по сравнению с пациентами с гипоГ ($p=0,03$), что соответствует данным литературы.

Мальчики с гипоГ, в отличие от пациентов с КЗП, имели значимо меньше объем гонад ($p=0,0003$),

что позволяет использовать данный критерий в дифференциальной диагностике данных состояний. Так, объем гонад $\geq 1,1 \text{ см}^3$ показал «хорошую» дискриминационную способность дифференциальной диагностики КЗП и гипоГ с чувствительностью 88,9%, специфичностью 83,3%.

В качестве дифференциально-диагностических критериев КЗП и гипоГ в отечественной и зарубежной клинической практике предложены различные точки отсечения и протоколы проведения диагностических тестов. Так, в отечественной практике предложены такие критерии, как $\text{max ЛГ} \geq 10 \text{ мЕд/л}$ для теста с аналогом ГнРГ и $\Delta \text{ тестостерона} \geq 3,5 \text{ нмоль/л}$ для теста с ХГч. В то время как в зарубежных исследованиях предложен широкий диапазон точек отсечения max ЛГ для теста с ГнРГ — от 2,8 МЕ/л до 9,74 МЕ/л и $\Delta \text{ тестостерона}$ для теста с ХГч — от 0,9 нг/л до 3,8 нг/л [11–14] (см. таблицу).

Проведен анализ чувствительности и специфичности принятых критериев дифференциальной диагностики КЗП и гипоГ в собственной группе пациентов и поиск новых высокоинформативных точек отсечения max ЛГ для теста с аналогом ГнРГ (Трипторелин 0,1) и $\Delta \text{ тестостерона}$ для теста с ХГч.

Так, по результатам исследования $\text{max ЛГ} \geq 10 \text{ мЕд/мл}$ после стимуляции аналогом ГнРГ продемонстрировал чувствительность 100%, специфичность 84%, а $\Delta \text{ тестостерона} \geq 3,5 \text{ нмоль/л}$ после ХГч — чувствительность 100%, специфичность 91,3% в диагностике КЗП у мальчиков, что предполагает 16% и 8,7% ложное диагностирования гипоГ в данной группе пациентов.

Тогда как, $\text{max ЛГ} \geq 3,5 \text{ мЕд/мл}$ после стимуляции аналогом ГнРГ имел 100% чувствительность и 100% специфичность, а $\Delta \text{ тестостерона} \geq 2,7 \text{ нмоль/л}$ после стимуляции ХГч — чувствительность 98%, специфичность 100% в диагностике КЗП у мальчиков.

Кроме того, апробирован новый критерий диагностики — коэффициент $\text{max ЛГ/ФСГ} \geq 1$ для диагностического теста с аналогом ГнРГ, который продемонстрировал чувствительность 92%, специфичность 100%. При этом данный критерий оценки теста с аналогом ГнРГ в отечественной практике не применяется.

В исследовании проведен анализ базальной концентрации половых гормонов в качестве эффективного и доступного дифференциально-диагностического теста КЗП и гипоГ. В основе лежит предположение о том, что при КЗП даже в препубертатном периоде содержание гонадотропных гормонов и половых стероидов в крови выше по сравнению с гипоГ. По результатам обследования, мальчики с гипоГ, в отличие от пациентов с КЗП, имели значимо меньшую концентрацию ЛГ ($p=0,0002$), ФСГ ($p=0,00007$), ингибина В ($p=0,00009$) в сыворотке крови. Полученные клинико-гормональные показатели были рассмотрены в качестве дифференциально-диагностических критериев КЗП и гипоГ.

В результате «отличной» дискриминационной способностью обладали такие показатели, как базальный ЛГ $\geq 0,3 \text{ мЕд/мл}$ с чувствительностью 86%, специфичностью 100%, ФСГ $\geq 0,5 \text{ МЕ/л}$ и ингибин В $\geq 58 \text{ пг/мл}$ с чувствительностью 100% и специфичность 100% в дифференциальной диагностике КЗП и гипоГ у мальчиков.

Дифференциально-диагностические критерии конституциональной задержки пубертата и гипогонадотропного гипогонадизма у мальчиков

Диагностические критерии	Собственные данные (cut off)	Зарубежные исследования (cut off)	Ссылка
Базальная концентрация ЛГ	0,3 мЕд/мл	0,3 МЕ/л	[9]
		0,6 МЕ/л	[11]
		0,65 МЕ/л	[16]
Базальная концентрация ФСГ	0,5 МЕ/л	1,1 МЕ/л	[20]
		1,2 МЕ/л	[15]
Ингибин В	58 пг/мл	28,5 пг/мл	[7]
		35 пг/мл	[6]
		61 нг/л	[5]
		110 пг/мл	[9]
max ЛГ в ходе теста с аналогом ГнРГ	3,5 мЕд/мл	2,8 МЕ/л	[21]
		4,3 МЕ/л	[5]
		5,3 МЕ/л	[9]
		5,8 МЕ/л	[15]
		9,74 МЕ/л	[11]
		10 МЕ/л	[8]
$\Delta \text{ тестостерона}$ в ходе теста с ХГч	2,7 нмоль/л	8 нмоль/л (3 дня)	[12]
		3 нмоль/л (1 день)	[19]
		3,6 нмоль/л (3 дня)	[14]
		9,5 нмоль/л (19 дней)	[14]
		3,8 нмоль/л (7 дней)	[21]

В зарубежных исследованиях предложен широкий диапазон точек отсечения для базального ФСГ от 1,1 до 1,2 МЕ/л, ЛГ от 0,3 до 0,7 МЕ/л, ингибина В от 28,5 до 110 нг/мл в сыворотке крови [15–17] в дифференциальной диагностике КЗП и ГипоГ. Представленные точки отсечения данных гормональных маркеров значимо различаются между собой, что обусловлено неоднородностью критериев включения пациентов в исследования, использованием различных препаратов, режимов введения и методов определения гормональных показателей при проведении диагностических тестов.

Ограничения исследования

Мощность исследования ограничена небольшим объемом выборки, что обусловлено объектом исследования — гипоГ — редкой патологией с распространенностью от 1:10 000 до 1:86 000 среди мальчиков и девочек [18].

Заключение

Базальное содержание ЛГ ($\geq 0,3$ мМЕ/мл), ФСГ ($\geq 0,5$ МЕ/л) и ингибина В (≥ 58 пг/мл) в сыворотке крови являются более доступными и такими же эффективными инструментами дифференциальной диагностики КЗП и гипоГ у мальчиков, как и стимулированная аналогом ГнРГ и ХГч концентрация ЛГ и тестостерона соответственно.

Необходимость проведения диагностических тестов можно рассматривать у пациентов с объемом гонад $\leq 1,1$ см³, содержанием ингибина В ≤ 58 пг/мл, ЛГ $\leq 0,3$ мМЕ/мл, ФСГ $\leq 0,5$ МЕ/л в сыворотке крови.

При оценке диагностического теста с аналогом ГнРГ (Трипторелин) $\max$ ЛГ $\geq 3,5$ мМЕ/мл и коэффи-

циент $\max$ ЛГ/ФСГ ≥ 1 демонстрируют схожую чувствительность, но лучшую специфичность по сравнению с принятыми критериями оценки диагностического теста (ЛГ ≥ 10 Ед/л), что позволяет исключить ложноотрицательные результаты теста. Тест с ХГч (Δ тестостерона $\geq 2,7$ нмоль/л) обладает высокой информативностью при дифференциальной диагностике КЗП и гипоГ.

Дополнительная информация

Источники финансирования. Работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Первые результаты исследования предварительно опубликованы в виде тезисов:

1. Бржезинская Л.Б. Информативность стимуляционных проб с гонадолиберинном и хорионическим гонадотропином в диагностике конституциональной задержки пубертата у мальчиков. Материалы конференции молодых ученых ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России «Актуальные вопросы эндокринологии», Москва, 24 апреля 2017 г. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.

2. Бржезинская Л.Б., Самсонова Л.Н., Латышев О.Ю., Окмیان Г.Ф., Киселева Е.В. Современные подходы к дифференциальной диагностике конституциональной задержки пубертата и гипогонадотропного гипогонадизма у мальчиков. Сборник тезисов VIII национального конгресса эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение», Москва, 22–25 мая 2019 г. М.: УП Принт; 2019.

Участие авторов: концепция и научное руководство исследованием — Л.Н. Самсонова, Э.П. Касаткина, О.Ю. Латышев; сбор материала — О.Ю. Латышев, Л.Б. Бржезинская, Г.Ф. Окмیان, Е.В. Киселева, М.И. Пыков, Э.П. Касаткина; статистическая обработка результатов — Л.Б. Бржезинская; написание рукописи — О.Ю. Латышев, Л.Б. Бржезинская; редактирование текста — Л.Н. Самсонова. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили ее финальную версию.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. *Половое развитие детей: норма и патология*. М.: Колор Ит Студио; 2002. Dedov II, Semicheva TV, Peterkova VA. *Polovoe razvitiye detei: norma i patologiya*. M.: Color It Studio; 2002. (In Russ.).
2. Шабалов Н.П., Лисс В.Л., Нагорная И.И. *Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков*. Под ред. Шабалова Н.П. М.: МЕДпресс; 2002. Shabalov NV, Liss VL, Nagornaya II. *Diagnostica i lechenie endokrinnykh zabolevaniy u detei i podrostkov*. Ed by Shabalov N.V. M.: MEDpress; 2002. (In Russ.).
3. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism-pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(9):547–564. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.112>
4. Harrington J, Palmert MR. Clinical review: distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available diagnostic tests. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):3056–3067. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1598>
5. Varimo T, Miettinen PJ, Käsäkoski J, et al. Congenital hypogonadotropic hypogonadism, functional hypogonadotropism or constitutional delay of growth and puberty? An analysis of a large patient series from a single tertiary center. *Hum Reprod*. 2017;32(1):147–153. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dew294>
6. Coutant R, Biette-Demeneix E, Bouvattier C, et al. Baseline inhibin B and anti-Müllerian hormone measurements for diagnosis of hypogonadotropic hypogonadism (HH) in boys with delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):5225–5232. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1535>
7. Rohayem J, Nieschlag E, Kliesch S, Zitzmann M. Inhibin B, AMH, but not INSL3, IGF1 or DHEAS support differentiation between constitutional delay of growth and puberty and hypogonadotropic hypogonadism. *Andrology*. 2015;3(5):882–887. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.12088>
8. Андрианова Е.А., Безлепкина О.Б., Васюкова О.В. и др. *Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями*. Под ред. Дедова И.И., Петерковой В.А. М.: Практика; 2014.

- Andrianova EA, Bezlepina OB, Vasyukova OV i dr. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii (protokoly) po vedeniyu detei s endokrinnyimi zabolevaniyami*. Ed by Dedov I.I., Peterkova V.A. M.: Praktika; 2014. (In Russ.).
9. Binder G, Schweizer R, Blumenstock G, Braun R. Inhibin B plus LH vs GnRH agonist test for distinguish constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism in boys. *Clin Endocrinol*. 2015;82(1):100-105. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12613>
 10. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. *Соматотропная недостаточность*. М.: ИндексПринт; 1998. Dedov II, Tulpakov AN, Peterkova VA. *Somatotropnaya nedostatochnost'*. M.: IndexPrint; 1998. (In Russ.).
 11. Sun QH, Zheng Y, Zhang XL, Mu YM. Role of gonadotropin-releasing hormone stimulation test in diagnosing gonadotropin deficiency in both males and females with delayed puberty. *Chin Med J*. 2015;128(18):2439-2443. doi: <https://doi.org/10.4103/0366-6999.164926>
 12. Kauschansky A, Dickerman Z, Phillip M, et al. Use of GnRH agonist and human chorionic gonadotropin tests for differentiating constitutional delayed puberty from gonadotropin deficiency in boys. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56(5):603-607. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2002.01520.x>
 13. Martin MM, Martin AL. Constitutional delayed puberty in males and hypogonadotropic hypogonadism: a reliable and cost-effective approach to differential diagnosis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005;18(9):909-916. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem.2005.18.9.909>
 14. Segal TY, Mehta A, Anazodo A, et al. Role of gonadotropin-releasing hormone and human chorionic gonadotropin stimulation tests in differentiating patients with hypogonadotropic hypogonadism from those with constitutional delay of growth and puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):780-785. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0302>
 15. Grinspon RP, Ropelato MG, Gottlieb S, et al. Basal follicle-stimulating hormone and peak gonadotropin levels after gonadotropin-releasing hormone infusion show high diagnostic accuracy in boys with suspicion of hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2811-2818. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2732>
 16. Sequera AM, Fideleff HL, Boquete HR, et al. Basal ultrasensitive LH assay: a useful tool in the early diagnosis of male pubertal delay. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15(5):589-596. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem.2002.15.5.589>
 17. Yazici M, Sahin M, Bolu EJ, et al. Prediction of testosterone response to human chorionic gonadotropin in isolated hypogonadotropic hypogonadism patients. *J Natl Med Assoc*. 2009;101(1):71-76. doi: [https://doi.org/10.1016/s0027-9684\(15\)30814-2](https://doi.org/10.1016/s0027-9684(15)30814-2)
 18. Seminara SB, Hayes FJ, Crowley WF. Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism and Kallmann's Syndrome): pathophysiological and genetic considerations. *Endocr Rev*. 1998;19(5):521-539. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv.19.5.0344>
 19. Degros V, Cortet-Rudelli C, Soudan B, et al. The human chorionic gonadotropin test is more powerful than the gonadotropin-releasing hormone agonist test to discriminate male isolated hypogonadotropic hypogonadism from constitutional delayed puberty. *Eur J Endocrinol*. 2003;149(1):23-29. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1490023>
 20. Odink RJ, Schoemaker J, Schoute E, et al. Predictive value of serum follicle-stimulating hormone levels in the differentiation between hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of puberty. *Hormone Research in Paediatrics*. 1998;49:279-287. *Horm Res*. 1998;49(6):279-287. doi: <https://doi.org/10.1159/000023187>
 21. Sukumar SP, Bhansali A, Sachdeva N, et al. Diagnostic utility of testosterone priming prior to dynamic tests to differentiate constitutional delay in puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(5):717-724. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13321>

Рукопись получена: 21.08.2019

Одобрена к публикации: 25.01.2020

Опубликована online: 06.02.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

*Бржезинская Любовь Борисовна, [Lubov B. Brzhezinskaya, MD]; адрес: 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр.1 [address: 2/1 bld. 1, Barrikadnaya street, 125993 Moscow, Russian Federation]; e-mail: lubov.b.osipova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2136-6426>; eLibrary SPIN: 7941-4079

Латышев Олег Юрьевич, к.м.н., доцент [Oleg Y. Latyshev, MD, PhD]; e-mail: olatyshev1975@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4690-8095>; eLibrary SPIN: 2899-6000

Окминян Гоар Феликсовна, к.м.н., доцент [Goar F. Okminyan, MD, PhD]; e-mail: okminyangoar@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1578-5870>; eLibrary SPIN: 7969-7844

Киселева Елена Валентиновна, к.м.н., доцент [Elena V. Kiseleva, MD, PhD]; e-mail: tabane@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3704-3699>; eLibrary SPIN: 3577-0506

Пыков Михаил Иванович, д.м.н., профессор [Mihail I. Pykov, MD, PhD, professor]; e-mail: pykov@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6115-8723>; eLibrary SPIN: 3807-6610

Касаткина Эльвира Петровна, д.м.н., профессор [Elvira P. Kasatkina, MD, PhD, professor]; e-mail: elvkasatkina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4108-6878>; eLibrary SPIN: 9185-1805

Самсонова Любовь Николаевна, д.м.н., профессор [Lubov N. Samsonova, MD, PhD, professor]; e-mail: samsonovarmapo@yandex.ru, elvkasatkina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0208-4116>; eLibrary SPIN: 7117-0960

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Латышев О.Ю., Бржезинская Л.Б., Окминян Г.Ф., Киселева Е.В., Пыков М.И., Касаткина Э.П., Самсонова Л.Н. Дифференциальная диагностика конституциональной задержки пубертата и гипогонадотропного гипогонадизма у мальчиков. *Проблемы эндокринологии*. 2019;65:6:417-424. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10339>

TO CITE THIS ARTICLE:

Latyshev OY, Brzhezinskaya LB, Okminyan GF, Kiseleva EV, Pykov MI, Kasatkina EP, Samsonova LN. The differential diagnosis of constitutional delay of puberty and hypogonadotropic hypogonadism in boys. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(6):417-424. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10339>