



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13315-22>

Научная статья

ПРИМЕНЕНИЕ СТИМУЛЯЦИОННЫХ ТЕСТОВ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ЗАДЕРЖКИ ПУБЕРТАТА У МАЛЬЧИКОВ. КАК ПОВЫСИТЬ СПЕЦИФИЧНОСТЬ МЕТОДА?

© И.Ю. Иоффе, Ю.Л. Скородок, Е.В. Плотникова, И.И. Нагорная, К.О. Наговицына, Л.А. Желенина

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Иоффе И.Ю., Скородок Ю.Л., Плотникова Е.В., Нагорная И.И., Наговицына К.О., Желенина Л.А. Применение стимуляционных тестов для дифференциальной диагностики синдрома задержки пубертата у мальчиков. Как повысить специфичность метода? // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 3. – С. 15–22. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13315-22>

Актуальность. При конституциональной задержке полового развития пубертат начинается и полностью завершается без какого-либо медицинского вмешательства. При гипогонадотропном гипогонадизме половое созревание отсутствует, либо не проходит до конца. Дифференциальную диагностику этих состояний затрудняет отсутствие стандартных рекомендаций по выбору, проведению и оценке стимуляционных тестов.

Цель – оценить информативность и найти пути повышения специфичности стимуляционных тестов с трипторелином и хорионическим гонадотропином в отношении гипогонадотропного гипогонадизма.

Материалы и методы. Обследовали 44 мальчика-подростка в возрасте 13,5–17 лет с синдромом задержки пубертата. Оценивали половое развитие по Таннеру, костный возраст (рентгенограмма недоминантной кисти по атласу Грюлиха). Всем проводили тест с трипторелином. Тест с одно- и трехдневным внутримышечным введением хорионического гонадотропина провели 26 и 35 пациентам соответственно. Для статистического анализа применяли программу StatTech v. 2.6.1 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применяли метод анализа ROC-кривых.

Результаты. Выявили, что отрицательный тест с трипторелином наблюдается у части пациентов с конституциональной задержкой полового развития. Установили пороговые стимулированные уровни лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов (8,90 и 5,90 МЕ/л соответственно). Концентрации гонадотропинов, равные и ниже указанных, позволяют диагностировать гипогонадотропный гипогонадизм с высокой чувствительностью и специфичностью. Определили пороговые точки стимулированных одно- и трехдневным введением хорионического гонадотропина уровней тестостерона (2,11 и 5,84 нмоль/л соответственно). Концентрации тестостерона, равные и ниже указанных, позволяют диагностировать гипогонадотропный гипогонадизм с высокой чувствительностью и специфичностью. Выявили положительную корреляцию высокой степени между стимулированным уровнем лютеинизирующего гормона и стимулированным в ходе трехдневного теста с хорионическим гонадотропином уровнем тестостерона.

Заключение. Отрицательный тест с трипторелином наблюдается у части пациентов с конституциональной задержкой полового развития. Специфичность теста можно повысить, используя установленные нами пороговые стимулированные уровни лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов (8,90 и 5,90 МЕ/л соответственно). Использование установленных нами пороговых уровней тестостерона (2,11 и 5,84 нмоль/л в ходе одно- и трехдневной функциональной пробы тестикул соответственно) способствует повышению специфичности считавшихся устаревшими стимуляционных тестов с хорионическим гонадотропином.

Ключевые слова: синдром задержки пубертата; юноши; гипогонадотропный гипогонадизм; конституциональная задержка полового развития; трипторелин; хорионический гонадотропин.

Поступила: 29.04.2022

Одобрена: 26.05.2022

Принята к печати: 30.06.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13315-22>

Research Article

THE USE OF STIMULATION TESTS FOR THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF DELAYED PUBERTY IN BOYS. HOW TO INCREASE THE SPECIFICITY OF THE METHOD?

© Irina Yu. Ioffe, Yulia L. Skorodok, Elena V. Plotnikova, Irena I. Nagornaya, Ksenia O. Nagovitsyna, Lyudmila A. Jelenina

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Ioffe IYu, Skorodok YuL, Plotnikova EV, Nagornaya II, Nagovitsyna KO, Jelenina LA. The use of stimulation tests for the differential diagnosis of delayed puberty in boys. How to increase the specificity of the method? *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(3):15-22. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13315-22>

BACKGROUND: In patients with a constitutional delay of puberty starts and ends completely without any medical intervention. In adolescents with hypogonadotropic hypogonadism puberty is absent or does not continue its development. Differential diagnosis of the conditions is complicated due to lack of standard recommendations for the selection, conducting and assessment of stimulation tests.

AIM: To assess the information content and find ways to increase the specificity of stimulation tests with triptorelin and chorionic gonadotropin in relation to hypogonadotropic hypogonadism.

MATERIALS AND METHODS: We examined 44 adolescent boys aged 13.5–17 years with delayed puberty. Sexual development was assessed according to Tanner scale, bone age (X-ray of the non-dominant hand according to the Greulich atlas). All boys were tested with triptorelin. The test with one- and three-day intramuscular injection of human chorionic gonadotropin was performed in 26 and 35 patients, respectively. Statistical analysis was performed using the StatTech v. 2.6.1 (developer – Stattech LLC, Russia). To assess the diagnostic significance of quantitative signs in predicting a certain outcome the ROC-curve analysis was performed.

RESULTS: It was revealed that a negative test with triptorelin was observed in some patients with constitutional delay of puberty. Threshold stimulated luteinizing hormone and follicle stimulating hormone levels were set (8.90 and 5.90 IU/l respectively). Gonadotropins values equal to or lower than selected thresholds allow diagnosing of hypogonadotropic hypogonadism with high sensitivity and specificity. Threshold testosterone levels stimulated by one- and three-day administration of human chorionic gonadotropin were determined (2.11 and 5.84 nmol/l respectively). Testosterone values equal to or lower than selected thresholds allow diagnosing of hypogonadotropic hypogonadism with high sensitivity and specificity. A high degree of positive correlation was found between stimulated luteinizing hormone levels and stimulated testosterone levels during a three-day test with human chorionic gonadotropin.

CONCLUSIONS: A negative test with triptorelin is observed in some patients with constitutional delay of puberty. The specificity of the test can be improved by using threshold stimulated levels of luteinizing hormone and follicle stimulating hormone (8.90 and 5.90 IU/L, respectively). The use of the threshold levels of testosterone (2.11 and 5.84 nmol/l within the one- and three-day functional tests of the testicles respectively) can help to increase the specificity of the considered outdated stimulation tests with human chorionic gonadotropin.

Keywords: delayed puberty; adolescent boys; hypogonadotropic hypogonadism; constitutional delay of puberty; triptorelin; human chorionic gonadotropin.

Received: 29.04.2022

Revised: 26.05.2022

Accepted: 30.06.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром задержки пубертата — это отставание сроков начала или прогрессирования полового созревания более чем на 2 стандартных отклонения в сравнении с популяцией [1, 3, 4, 9]. Конституциональная задержка полового развития (КЗПР) — самая частая причина синдрома задержки пубертата (2 % в общей популяции), характеризуется временной недостаточностью гонадотропин-рилизинг-гормона [5, 9]. При КЗПР половое созревание начинается и полностью завершается без какого-либо медицинского вмешательства. При гипогонадотропном гипогонадизме (ГГ) пубертатный период отсутствует, либо не проходит до конца [7]. Отсутствие лечения при ГГ приводит к развитию медицинских и психосоциальных проблем [1–3, 7, 8]. Поэтому дифференциальная диагностика ГГ и КЗПР крайне важна, но затруднительна ввиду отсутствия стандартных рекомендаций по выбору, проведению и оценке стимуляционных тестов [1, 7, 8]. В Российских федеральных клинических рекомендациях центральное место в лабораторной диагностике ГГ занимает тест с трипторелином, который, по мнению авторов, позволяет исключить заболевание при максимальном стимулированном уровне лютенизирующего гормона (ЛГ) >10 МЕ/л [1, 3, 10]. Исследования G. Binder и соавт. [6] показали, что на ГГ указывает уровень стимулированного ЛГ $<5,3$ МЕ/л. Исторически первые в дифференциальной диагностике синдрома задержки пубертата тесты с хорионическим гонадотропином (ХГ) некоторые авторы сегодня признают малоинформативными и недостаточно стандартизованными [7, 10].

Цель — оценить информативность и найти пути повышения специфичности стимуляционных тестов с трипторелином и ХГ в отношении гипогонадотропного гипогонадизма.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 44 мальчика-подростка в возрасте 13,5–17 лет с синдромом задержки пубертата. Оценивали половое развитие по Таннеру, костный возраст (рентгенограмма недоминантной кисти по атласу Грюлиха). Всем провели тест с трипторелином. Повышение уровня ЛГ более 10 МЕ/л через 60 и/или 240 мин после введения препарата в дозе 100 мкг подожно расценивали как положительный результат [1, 3]. Тест с однодневным внутримышечным введением ХГ, или функциональную пробу testis (ФПТ1 и ФПТ3), провели 26 и 35 пациентам соответственно. Повышение уровня тестостерона более 3,5 нмоль/л через 24 ч после введения препарата в дозе 2000 МЕ/м²

расценивали как положительную ФПТ1. Повышение уровня тестостерона более 3,5 нмоль/л через 24 ч после продолженного последовательного двукратного введения препарата в дозе 1500 МЕ/м² расценивали как положительную ФПТ3 [1, 3]. Через 6 мес. всем пациентам повторно оценивали стадии пубертата по Таннеру. В зависимости от данных длительного наблюдения пациентов разделили на две группы. Группу 1 составил 21 пациент (47,7 %) с отсутствием прогрессирования пубертата. В группу 2 включили 23 юноши (52,3 %), которые впоследствии демонстрировали спонтанное или индуцированное препаратами тестостерона половое развитие, что расценили как КЗПР.

Для статистического анализа использовали программы StatTech v.2.6.1 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q_1 – Q_3]. Группы сравнивали с помощью *U*-критерия Манна – Уитни. Направление и тестоту корреляционной связи между двумя количественными показателями определяли по шкале Чеддока. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применяли метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определяли по наивысшему значению индекса Юдена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов группы 1 тест с трипторелином был отрицательным, что позволило диагностировать у них ГГ. В группе 2 у 17 юношей (74 %) тест был положительным, у 6 (26 %) — отрицательным, из чего следует, что отрицательный тест с трипторелином может наблюдаться и при КЗПР. По-видимому, это обусловлено биологической незрелостью гонадотрофов. Стимулированные трипторелином уровни ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) у пациентов с ГГ и юношами с КЗПР приведены в табл. 1.

Стимулированные уровни ЛГ и ФСГ у пациентов с ГГ (табл. 1) не достигали нормальных для пубертатного возраста значений и были достоверно ниже, чем у подростков с КЗПР.

С целью оценки прогностической значимости, чувствительности и специфичности стимулированных уровней ЛГ и ФСГ в отношении ГГ был проведен ROC-анализ, результаты которого представлены в табл. 2, 3, на рис. 1, 2.

В табл. 2 стимулированные уровни ЛГ расположены в порядке убывания чувствительности и увеличения специфичности показателя. Пороговая стимулированная концентрация ЛГ в точке cut-off,

Таблица 1 / Table 1

Стимулированные трипторелином уровни лутеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом и конституциональной задержкой полового развития, $Me [Q_1-Q_3]$
Stimulated with Triptorelin luteinizing hormone and follicle stimulating hormone levels in patients with hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of puberty, $Me [Q_1-Q_3]$

Показатель, МЕ/л / Indicator (IU/l)	Группа 1 / Group 1	Группа 2 / Group 2	Нормальные значения [4], МЕ/л / Normative values (IU/l)	<i>p</i>
Стимулированный уровень ЛГ / Simulated LH	0,60 [0,2–2,8] (n = 21)	13,10 [9,8–20,45] (n = 23)	12,5 ± 0,8	<0,001*
Стимулированный уровень ФСГ / Stimulated FSH	1,9 [0,48–5,1] (n = 15)	8,89 [5,91–14,3] (n = 17)	4,6 ± 0,3	<0,001*

* Статистически значимые различия. Примечание. ЛГ — лутеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон. * Statistically significant differences. Note. LH — luteinizing hormone; FSH — follicle stimulating hormone

Таблица 2 / Table 2

Прогностическая значимость порогового стимулированного трипторелином уровня лутеинизирующего гормона
Prognostic significance of the threshold triptorelin-stimulated luteinizing hormone level

Пороговый уровень лутеинизирующего гормона, МЕ/л / Threshold luteinizing hormone level, IU/l	Чувствительность, % / Sensitivity, %	Специфичность, % / Specificity, %
12,50	100,0	65,2
8,90	100,0	82,6
8,70	95,2	82,6
8,62	95,2	87,0
6,50	90,5	87,0
6,00	90,5	91,3
2,80	71,4	91,3
2,31	71,4	95,7

которой соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составила 8,90 МЕ/л. ГГ прогнозировали при значениях ниже данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 100,0 и 82,6 % соответственно. Площадь под ROC-кривой (рис. 1) — $0,959 \pm 0,031$ с 95 % доверительным интервалом (ДИ) 0,898–1,000. Это свидетельствует, что установленная пороговая точка стимулированного ЛГ статистически значима ($p < 0,001$).

В табл. 3 стимулированные уровни ФСГ расположены в порядке убывания чувствительности и увеличения специфичности показателя. Пороговая стимулированная концентрация ФСГ в точке cut-off, которой соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составила 5,90 МЕ/л.

Таблица 3 / Table 3

Прогностическая значимость порогового стимулированного трипторелином уровня фолликулостимулирующего гормона
Prognostic significance of the threshold triptorelin-stimulated follicle stimulating hormone level

Пороговый уровень фолликулостимулирующего гормона, МЕ/л / Threshold follicle stimulating hormone level, IU/l	Чувствительность, % / Sensitivity, %	Специфичность, % / Specificity, %
7,80	93,3	58,8
7,67	86,7	58,8
7,20	86,7	64,7
6,20	80,0	64,7
5,90	80,0	82,4
5,80	73,3	82,4
5,60	73,3	88,2
4,40	66,7	88,2
4,20	53,3	94,1
3,10	53,3	100,0

ГГ прогнозировали при значениях ниже данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели распределились по 80,0 и 82,4 % соответственно. Площадь под ROC-кривой (рис. 2) составила $0,871 \pm 0,064$ с 95 % ДИ 0,745–0,997. Это свидетельствует, что установленный пороговый уровень ФСГ статистически значим ($p < 0,001$).

У всех подростков с ГГ уровень тестостерона, стимулированный однократным введением ХГ, не превысил 3,5 нмоль/л, в то время как среди юношей с КЗПР отрицательный результат ФПТ1 наблюдали только у 5 (35,7 %). В трех случаях отрицательная ФПТ1 у мальчиков с КЗПР сочеталась с отрицательным результатом теста с трипторелином.

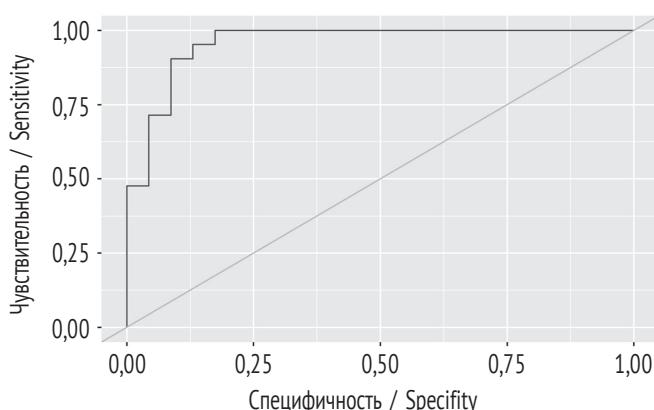


Рис. 1. ROC-кривая, характеризующая достоверность диагностики гипогонадотропного гипогонадизма на основании стимулированных уровней лютеинизирующего гормона

Fig. 1. ROC-curve showing the reliability of hypogonadotropic hypogonadism diagnosis based on stimulated luteinizing hormone

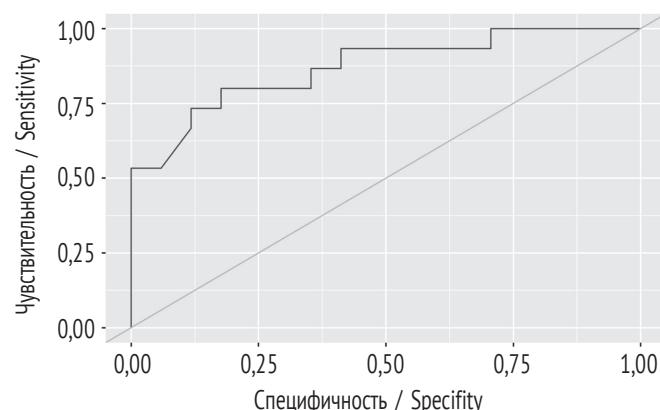


Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая достоверность диагностики гипогонадотропного гипогонадизма на основании стимулированных уровней фолликулостимулирующего гормона

Fig. 2. ROC-curve showing the reliability of hypogonadotropic hypogonadism diagnosis based on stimulated follicle stimulating hormone

Уровни тестостерона, стимулированные одно- и трехдневным введением хорионического гонадотропина у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом и конституциональной задержкой полового развития, $Me [Q_1-Q_3]$

Testosterone levels stimulated within one and three-days human chorionic gonadotropin test in patients with hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of puberty, $Me [Q_1-Q_3]$

Показатель, нмоль/л / Indicator, nmol/l	Группа 1 / Group 1	Группа 2 / Group 2	Нормальные значения, нмоль/л / Normative values, nmol/l	<i>p</i>
Стимулированный уровень тестостерона (ФПТ 1) / Testosterone on 1 day hCG test	1,01 [0,71–2,16] (n = 12)	3,94 [2,18–6,59] (n = 14)	>3,5	0,035*
Стимулированный уровень тестостерона (ФПТ 3) / Testosterone on 3 day hCG test	2,08 [1,44–3,93] (n = 15)	10,57 [7,98–14,17] (n = 20)	>3,5	<0,001*

* Статистически значимые различия. Примечание. ФПТ1, ФПТ3 — функциональная проба testikul. * Statistically significant differences.

Положительную ФПТ3 зарегистрировали у 5 (24 %) пациентов с ГГ и у 18 (78 %) юношей с КЗПР. При этом отрицательная ФПТ3 сочеталась с отрицательным тестом с трипторелином во всех случаях, в том числе у двоих юношей с КЗПР, костный возраст у которых не достигал пубертатных значений.

Стимулированные уровни тестостерона в ходе ФПТ1 и ФПТ3 приведены в табл. 4.

Как видно из табл. 4, концентрации стимулированного тестостерона в ходе ФПТ1 и ФПТ3 у пациентов с ГГ не достигли нормальных значений и были достоверно ниже, чем у юношей с КЗПР.

С целью оценки прогностической значимости ФПТ1 и ФПТ3 в отношении ГГ был проведен ROC-анализ, результаты которого представлены в табл. 5, 6, на рис. 3, 4.

В табл. 5 стимулированные уровни тестостерона расположены в порядке убывания чувствительности и увеличения специфичности показателя. Пороговая стимулированная концентрация тестостерона в точке cut-off, которой соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составила 2,11 нмоль/мл. ГГ прогнозировали при значениях ниже данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 75,0 и 78,6 % соответственно. Площадь под ROC-кривой (рис. 3) — $0,744 \pm 0,097$ с 95 % ДИ 0,553–0,935. Это свидетельствует, что установленный пороговый уровень тестостерона в ходе ФПТ1 статистически значим ($p = 0,035$).

В табл. 6 стимулированные уровни тестостерона расположены в порядке убывания чувствительности и увеличения специфичности показателя.

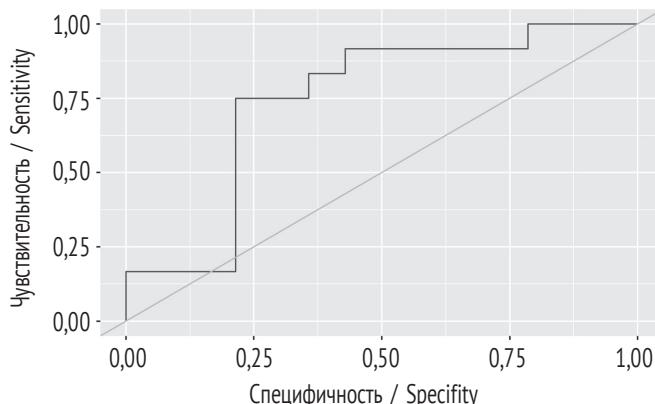


Рис. 3. ROC-кривая, характеризующая достоверность диагностики гипогонадотропного гипогонадизма на основании уровней тестостерона, стимулированных однодневным введением хорионического гонадотропина

Fig. 3. ROC-curve showing the reliability of hypogonadotropic hypogonadism diagnosis based on testosterone levels stimulated with one-day human chorionic gonadotropin test

Таблица 5 / Table 5

Прогностическая значимость порогового уровня тестостерона, стимулированного однодневным введением хорионического гонадотропина

Prognostic significance of the threshold testosterone levels stimulated within one-day human chorionic gonadotropin test in patients with hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of puberty

Пороговые уровни тестостерона, нмоль/л / Threshold testosterone levels, nmol/l	Чувствительность, % / Sensitivity, %	Специфичность, % / Specificity, %
3,53	91,7	57,1
3,38	83,3	57,1
3,25	83,3	64,3
2,42	75,0	64,3
2,11	75,0	78,6

Пороговая стимулированная концентрация тестостерона в точке cut-off, которой соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составила 5,84 нмоль/мл. ГГ прогнозировали при значениях ниже данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 93,3 и 85,0 % соответственно. Площадь под ROC-кривой (рис. 4) — $0,882 \pm 0,058$ с 95 % ДИ 0,769–0,995. Это свидетельствует, что установленный пороговый уровень тестостерона в ходе ФПТЗ статистически значим ($p < 0,001$).

Проведение корреляционного анализа позволило установить взаимосвязь высокой степени между стимулированным уровнем ЛГ и стимулированным в ходе ФПТЗ уровнем тестостерона ($r = 0,814$).

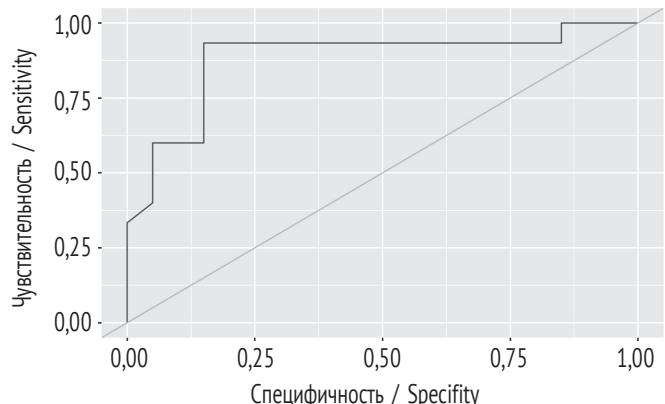


Рис. 4. ROC-кривая, характеризующая достоверность диагностики гипогонадотропного гипогонадизма на основании уровней тестостерона, стимулированных трехдневным введением хорионического гонадотропина

Fig. 4. Roc-curve showing the reliability of hypogonadotropic hypogonadism diagnosis based on testosterone levels stimulated with three-day human chorionic gonadotropin test

Таблица 6 / Table 6

Прогностическая значимость порогового уровня тестостерона, стимулированного трехдневным введением хорионического гонадотропина

Prognostic significance of the threshold testosterone levels stimulated within three-days of human chorionic gonadotropin test in patients with hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of puberty

Пороговые уровни тестостерона, нмоль/л / Threshold testosterone levels, nmol/l	Чувствительность, % / Sensitivity, %	Специфичность, % / Specificity, %
5,84	93,3	85,0
3,70	60,0	85,0
3,20	60,0	95,0

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отрицательные значения в тесте с трипторелином наблюдаются у части пациентов с конституциональной задержкой полового развития. Специфичность теста можно повысить, используя полученные при статистическом анализе пороговые стимулированные уровни ЛГ и ФСГ (8,90 и 5,90 МЕ/л соответственно). Концентрации гонадотропинов, равные и ниже указанных, позволяют достовернее диагностировать ГГ. Использование установленных нами пороговых уровней тестостерона (2,11 и 5,84 нмоль/л в ходе одно- и трехдневной функциональной пробы тестикул соответственно) способствует повышению специфичности считавшихся устаревшими стимуляционных тестов с ХГ.

Корреляция высокой степени между стимулированным трипторелином уровнем ЛГ и стимулированным трехкратным введением ХГ уровнем тестостерона позволяет применять более доступную в амбулаторных условиях трехдневную функциональную пробу тестикул для диагностики ГГ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. Москва: Практика, 2014. С. 261–266.
2. Латышев О.Ю., Киселева Е.В., Окминян Г.Ф., и др. Современные тенденции в терапии врожденного гипогонадотропного гипогонадизма у мальчиков: анализ серии клинических случаев // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 2. С. 80–85. DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-2-80-85
3. Лисс В.Л., Нагорная И.И., Николаева Л.В., и др. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков / под ред. Н.П. Шабалова. Москва: МЕДпресс-информ, 2021.
4. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эндокринология подростков. Санкт-Петербург: Медкнига «ЭЛБИ», 2004. 384 с.
5. Ходулева Ю.Н., Асауленко З.П., Байрамов А.А., и др. Дегенеративные изменения нейронов медиального аркуатного гипоталамического ядра в модели мужского гипогонадизма // Педиатр. 2015. Т. 6, № 3. С. 62–68. DOI: 10.17816/PED6362-68
6. Binder G., Schweizer R., Blumenstock G., Braun R. Inhibin B plus LH vs GnRH agonist test for distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism in boys // Clin Endocrinol. 2015. Vol. 82, No. 1. P. 100–105. DOI: 10.1111/cen.12613
7. Boehm U., Bouloux P-M., Dattani M.T., et al. European consensus statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism – pathogenesis, diagnosis and treatment // Nat Rev Endocrinol. 2015. Vol. 11. P. 547–564. DOI: 10.1038/nrendo.2015.112
8. Bozzola M., Bozzola E., Montalbano C., et al. Delayed puberty versus hypogonadism: a challenge for the pediatrician // Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2018. Vol. 23, No. 2. P. 57–61. DOI: 10.6065/apem.2018.23.2.57
9. Palmert M.R., Dunkel L. Clinical practice. Delayed puberty // N Engl J Med. 2012. Vol. 366. P. 443–453. DOI: 10.1056/NEJMcp1109290
10. Kim S-H. Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism and Kallmann Syndrome: Past, Present, and Future // Endocrinol Metab (Seoul). 2015. Vol. 30, No. 4. P. 456–466. DOI: 10.3803/EnM.2015.30.4.456

REFERENCES

1. Dedov II, Peterkova VA, editors. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii (protokoly) po vedeniyu detei s ehndokrinnymi zabolevaniyami*. Moscow: Praktika, 2014. P. 261–266. (In Russ.)
2. Latyshev OYu, Kiseleva EV, Okminyan GF, et al. Current tendencies in treatment of congenital hypogonadotropic hypogonadism in boys: clinical cases' analysis. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2020;9(2): 80–85. (In Russ.) DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-2-80-85
3. Liss VL, Nagornaya II, Nikolaeva LV, et al. *Diagnostika i lechenie ehndokrinnykh zabolевanii u detei i podrostkov*. Shabalov NP, editor. Moscow: MEDpress-inform, 2021. (In Russ.)
4. Stroev Yul, Churilov LP. *Ehndokrinologiya podrostkov*. Saint Petersburg: Medkniga «EHLBI», 2004. 384 p. (In Russ.)
5. Khodulaeva YN, Asaulenko ZP, Baymarov AA, et al. Degenerative changes of the Medial arcuate hypothalamic nucleus neurons in the male hypogonadism model. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2015;6(3):62–68. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED6362-68
6. Binder G, Schweizer R, Blumenstock G, Braun R. Inhibin B plus LH vs GnRH agonist test for distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism in boys. *Clin Endocrinol*. 2015;82(1):100–105. DOI: 10.1111/cen.12613
7. Boehm U, Bouloux P-M, Dattani MT, et al. European consensus statement on congenital hypogonadotropic

- hypogonadism – pathogenesis, diagnosis and treatment). *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11:547–564. DOI: 10.1038/nrendo.2015.112
8. Bozzola M, Bozzola E, Montalbano C, et al. Delayed puberty versus hypogonadism: a challenge for the pediatrician. *Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 2018;23(2):57–61. DOI: 10.6065/apem.2018.23.2.57
9. Palmert MR, Dunkel L. Clinical practice. Delayed puberty. *N Engl J Med.* 2012;366:443–453. DOI: 10.1056/NEJMcp1109290
10. Kim S-H. Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism and Kallmann Syndrome: Past, Present, and Future. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2015;30(4):456–466. DOI: 10.3803/EnM.2015.30.4.456

◆ Информация об авторах

*Ирина Юрьевна Иоффе – старший лаборант, кафедра педиатрии им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ioffe.i@bk.ru

Юлия Леонидовна Скородок – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: julia_skorodok@mail.ru

Елена Валерьевна Плотникова – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: miss.plotnicko@yandex.ru

Ирина Игоревна Нагорная – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: irena_nagornaya@mail.ru

Ксения Олеговна Наговицына – ординатор кафедры педиатрии им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: nagoksyusha@mail.ru

Людмила Александровна Желенина – д-р мед. наук, профессор кафедры педиатрии им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: jelenina@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Information about the authors

*Irina Yu. Ioffe – senior assistant, Department of Pediatrics them. Professor I.M. Vorontsov AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ioffe.i@bk.ru

Yulia L. Skorodok – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics them. Professor I.M. Vorontsov AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: julia_skorodok@mail.ru

Elena V. Plotnikova – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics them. Professor I.M. Vorontsov AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: miss.plotnicko@yandex.ru

Irena I. Nagornaya – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics them. Professor I.M. Vorontsov AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: irena_nagornaya@mail.ru

Ksenia O. Nagovitsyna – Resident doctor of the Department of Pediatrics them. Professor I.M. Vorontsov AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nagoksyusha@mail.ru

Lydymila A. Jelenina – MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Pediatrics them. Professor I.M. Vorontsov AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: jelenina@mail.ru