

Конституциональная задержка роста и пубертата: особенности клиники и диагностики

Н.Ю. Филина[✉], К.А. Чередникова, Н.В. Болотова, Н.В. Николаева, Е.П. Новикова, М.Г. Петрова, О.В. Нестеренко
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Аннотация

Цель. Оценить особенности клинического и гормонально-метаболического статуса мальчиков с конституциональной задержкой роста и пубертата (КЗРП). **Материалы и методы.** Обследованы 100 мальчиков-подростков в возрасте 15 лет. Основная группа (n=70) – пациенты с КЗРП (критерии включения: SDS роста –2,0 и ниже, Таннер 1); группа сравнения (n=30) – здоровые подростки того же возраста. **Объективный осмотр:** оценка SDS роста, SDS индекса массы тела, оценка пубертата. **Лабораторная диагностика:** инсулиноподобный фактор роста 1, тестостерон, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, ингибин Б, антимюллеров гормон, стимулирующие пробы: клофелиновая проба, проба с трипторелином. **Инструментальные методы:** рентгенография костей запястья левой кисти с лучезапястным суставом для оценки костного возраста методом Greulich–Pyle, ультразвуковое исследование органов мошонки, оценка компонентного состава тела методом биоимпедансометрии. **Статистическая обработка данных:** XL Statistics version 7.0, Microsoft Excel, 2010. **Использованы непараметрические методы статистики, данные представлены в виде медианы с указанием величин 1 и 3-го квартилей (Q1; Q3)), использован критерий Манна–Уитни.**

Результаты. Пациенты с КЗРП имели достоверно низкие показатели физического развития по сравнению со здоровыми сверстниками ($p=0,003$). У большинства пациентов основной группы выявлен дефицит массы тела, сопровождающийся стойким снижением доли активных тканей и значительным, парадоксальным повышением доли жировой массы по данным биоимпедансометрии. Выявленные отклонения свидетельствовали о метаболических нарушениях и указывали на формирование синдрома саркопении у подростков с КЗРП. Уровень половых гормонов соответствовал степени биологической незрелости пациентов, низкие значения ингибина Б в совокупности с повышенным уровнем антимюллерова гормона указывали на недостаточность клеток Сертоли.

Заключение. В ходе проведенного исследования у большинства пациентов с КЗРП выявлены характерные особенности клинко-гормонально-метаболического статуса, указывающие на значимые отклонения в состоянии здоровья, что требует терапевтической коррекции.

Ключевые слова: задержка роста, задержка пубертата, гипогонадизм, диагностика

Для цитирования: Филина Н.Ю., Чередникова К.А., Болотова Н.В., Николаева Н.В., Новикова Е.П., Петрова М.Г., Нестеренко О.В. Конституциональная задержка роста и пубертата: особенности клиники и диагностики. Педиатрия. Consilium Medicum. 2022;3:255–259. DOI: 10.26442/26586630.2022.3.201812

ORIGINAL ARTICLE

Constitutional delay of growth and puberty – features of the clinic and diagnosis: Prospective study

Natalia Yu. Filina[✉], Kseniya A. Cherednikova, Nina V. Bolotova, Nataliya V. Nikolaeva, Elena P. Novikova, Mariia G. Petrova, Oksana V. Nesterenko
Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Abstract

Aim. To assess clinical, hormonal and metabolic characteristics of adolescent boys with constitutional delay of growth and puberty.

Materials and methods. One hundred teenage boys aged 15 were examined. The main group (n=70) – patients with constitutional delay of growth and puberty (inclusion criteria: height SDS –2.0 and below, Tanner 1); comparison group (n=30) – healthy adolescents of the same age. **Objective examination:** height SDS score, BMI SDS, puberty score. **Laboratory diagnostics:** IGF-1, testosterone, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, inhibin B, anti-Mullerian hormone; stimulating tests: clonidine test, triptorelin test. **Instrumental methods:** radiography of the bones of the wrist of the left hand with the wrist joint to assess bone age using the Greulich–Pyle method, ultrasound examination of the scrotum, assessment of the component composition of the body by bioimpedance. **Statistical data processing:** XL Statistics version 7.0, Microsoft Excel, 2010. **Nonparametric statistical methods were used. Data are presented as a median indicating the values of the 1st and 3rd quartiles (Q1; Q3), the Mann–Whitney test was used.**

Results. Patients with constitutional delay of growth and puberty had significantly lower rates of physical development compared with healthy peers ($p=0.003$). Most patients of the main group were found to be underweight, accompanied by a persistent decrease in the proportion of active tissues and a significant, paradoxical increase in the proportion of fat mass according to bioimpedance. The identified deviations indicated metabolic disorders and indicated the formation of sarcopenia syndrome in adolescents with CIGR. The level of sex hormones corresponded to the degree of biological immaturity of the patients, low values of inhibin B in combination with an increased level of AMH indicated Sertoli cell deficiency.

Conclusion. The pronounced deviations in the clinical, hormonal and metabolic status of patients with constitutional delay of growth and puberty obtained during the study were traced in the clinical picture of most adolescents, which is a significant deviation in the child's health and requires medical correction.

Keywords: growth retardation, delayed puberty, hypogonadism, diagnosis

For citation: Filina NYu, Cherednikova KA, Bolotova NV, Nikolaeva NV, Novikova EP, Petrova MG, Nesterenko OV. Constitutional delay of growth and puberty – features of the clinic and diagnosis: Prospective study. Pediatrics. Consilium Medicum. 2022;3:255–259. DOI: 10.26442/26586630.2022.3.201812

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Филина Наталья Юрьевна** – д-р мед. наук, доц., зав. каф. пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диabetологии ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского». E-mail: natalya-filina@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-1613-4156; SPIN-код: 3390-1811

Чередникова Ксения Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диabetологии ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского». E-mail: iw.nazarenko2012@yansex.ru; ORCID: 0000-0001-8119-0405; SPIN-код: 5609-0099

Болотова Нина Викторовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диabetологии ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского». E-mail: kafedranv@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8148-526X; SPIN-код: 5061-1600

[✉]**Natalia Yu. Filina** – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Razumovsky Saratov State Medical University. E-mail: natalya-filina@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-1613-4156; SPIN code: 3390-1811

Kseniya A. Cherednikova – Cand. Sci. (Med.), Razumovsky Saratov State Medical University. E-mail: iw.nazarenko2012@yansex.ru; ORCID: 0000-0001-8119-0405; SPIN code: 5609-0099

Nina V. Bolotova – D. Sci. (Med.), Prof., Razumovsky Saratov State Medical University. E-mail: kafedranv@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8148-526X; SPIN code: 5061-1600

Введение

В современной клинической практике врача-педиатра остро встает вопрос диагностики задержки роста у детей и подростков. В структуре данной нозологической группы особое место отводится конституциональной задержке роста и пубертата (КЗРП), доля которой составляет до 60% всех случаев низкорослости [1]. Несмотря на распространенность, КЗРП является диагнозом исключения, а отсутствие четко структурированной последовательной схемы диагностики и ведения данных больных ставит определенные трудности перед клиницистом, особенно у специалистов первичного звена здравоохранения.

Цель работы – оценить особенности клинического и гормонально-метаболического статуса мальчиков с КЗРП.

Материалы и методы

Проведено проспективное одноцентровое исследование, включающее в себя комплексное клиничко-лабораторно-инструментальное обследование 100 мальчиков-подростков в возрасте 15 лет. Основную группу (n=70) составили мальчики с диагнозом КЗРП: критерии включения: физическое развитие ниже 3-го перцентиля для данного пола и возраста (SDS роста -2,0 и ниже), I стадия полового развития по шкале Таннера (1968 г.); критерии исключения: наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии, задержка роста эндокринного генеза. В группу сравнения (n=30) вошли мальчики-подростки с нормальными показателями роста и полового развития. Все обследованные пациенты подписывали письменное информированное согласие для участия в исследовании. Исследование одобрено этической комиссией ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского» по контролю над исследовательскими работами с участием человека (протокол №2 от 02.10.2016).

Обследование включало в себя сбор жалоб и анамнеза с определением сроков начала видимого отставания в росте, скорости роста. Оценивался генеалогический анамнез с целью выявления семейной отягощенности по задержке роста и/или полового развития. Объективный осмотр включал в себя оценку ауксологических показателей: коэффициента стандартного отклонения (SDS роста) для данного хронологического возраста, показателя индекса массы тела (ИМТ) и SDS ИМТ с помощью программы Aukhology [2]. Половое развитие пациентов оценивалось в соответствии со шкалой Таннера (1968 г.).

Лабораторная диагностика: оценка уровня общего тестостерона и гонадотропинов сыворотки крови – лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), определение маркеров репродукции второго порядка: ингибина Б, антимюллера гормона (АМГ) методами иммуноферментного и радиоиммунного анализа. Для исключения дефицита соматотропного гормона проводились СТГ-стимулирующие пробы (стандартная клофелиновая проба), оценивался базальный уровень инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1). Для дифференциальной диагностики гипогонадотропного гипогонадизма проводилась стандартная проба с аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона гипоталамуса с определением уровня гонадотропинов в нулевой точке, через 1 ч и через 4 ч после инъекции. Препаратом выбора являлся трипторелин (Диферелин) в дозе 0,1 мг внутримышечно. У подростков с КЗРП уровень ответа ЛГ достигал пубертатных значений (>6 Ед/л), что исключало истинный гипогонадизм.

Костный возраст как маркер биологической зрелости оценивался у пациентов с помощью рентгенографии костей запястья левой кисти с лучезапястным суставом с последующим сопоставлением с радиологическим Greulich–Pyle (W. Greulich, S. Pyle, 1959). Ультразвуковое исследование органов мошонки проводилось аппаратом Medison SA 9900 (Южная Корея) с использованием линейного датчика Prime 5–12 МГц. При сканировании определялись объем и симметричность гонад, оценивалась структура паренхимы тестикул и придатков.

Оценка компонентного состава тела проводилась методом биоимпедансометрии аппаратом ABC-02 «МЕДАСС». В исследовании у пациентов оценивались следующие параметры: жировая масса (ЖМ), активная клеточная масса (АКМ), скелетно-мышечная масса (СММ), тощая масса (ТМ) как наиболее информативные характеристики метаболизма. Указанные параметры располагались в графических шкалах, отражающих нормативные значения показателя с учетом пола, возраста и роста индивида.

Статистическая обработка данных проведена при помощи пакетов программ XL Statistics version 7.0 (Rodney Carr, Австралия, 1998) и Microsoft Excel, 2010. Размер выборки заранее не рассчитывался. Проведена проверка нормальности признаков и их соответствие гауссову распределению по критериям Шапиро–Уилка и χ^2 . В связи с тем, что большая часть изучаемых показателей не имела нормального распределения, все данные представлены в

Информация об авторах / Information about the authors

Николаева Наталия Валерьевна – канд. мед. наук, детский эндокринолог, зам. глав. врача по экспертизе временной нетрудоспособности Университетской клинической больницы №1 им. С.П. Миротворцева ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского». E-mail: nat8575@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1974-6609; SPIN-код: 5099-7180

Новикова Елена Петровна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского». E-mail: epnovikova@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6462-7262; SPIN-код: 6212-0216

Петрова Мария Геннадьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского». E-mail: 383852280@mail.ru; SPIN-код: 3400-7142

Нестеренко Оксана Валерьевна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского». E-mail: ov-nesterenko2016@yandex.ru; SPIN-код: 1819-2148

Nataliya V. Nikolaeva – Cand. Sci. (Med.), Razumovsky Saratov State Medical University. E-mail: nat8575@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1974-6609; SPIN code: 5099-7180

Elena P. Novikova – Cand. Sci. (Med.), Razumovsky Saratov State Medical University. E-mail: epnovikova@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6462-7262; SPIN code: 6212-0216

Mariia G. Petrova – Cand. Sci. (Med.), Razumovsky Saratov State Medical University. E-mail: 383852280@mail.ru; SPIN code: 3400-7142

Oksana V. Nesterenko – Cand. Sci. (Med.), Razumovsky Saratov State Medical University. E-mail: ov-nesterenko2016@yandex.ru; SPIN code: 1819-2148

виде медианы (Me) с указанием величин 1 и 3-го квартилей ([Q1; Q3]), соответствующих 25 и 75-му перцентилям. Использовались методы непараметрической статистики с учетом характера распределения вариантов. Для оценки наличия статистически значимых отличий между количественными признаками двух независимых групп использовался критерий Манна–Уитни.

Результаты

При обращении в клинику только 68% (48) подростков и их родителей обеспокоены физическим развитием, 32% (22) пациентов и их родителей не рассматривали отставание в росте и половом развитии как «заболевание», требующее обследования. Направительный диагноз «задержка роста и пубертата неуточненная» у таких пациентов выставлен при прохождении планового профилактического медицинского осмотра и требовал дополнительной дифференциальной диагностики. Недооценка состояния своего здоровья у данного контингента пациентов создавала серьезные трудности в compliance дальнейшего наблюдения и лечения.

При сборе анамнеза выявлено, что у 36% (25) пациентов начало отставания в росте отмечалось с раннего детства и у 64% (45) видимая задержка стала заметна после 9 лет, т.е. в периоде физиологического начала пубертата. При оценке генеалогической карты отягощенная наследственность по задержке роста и пубертата выявлена только у 46% (32) пациентов, из них у 75% (24) пациентов отмечено позднее менархе у матери и поздний пубертат с задержкой роста в анамнезе отцов 25% (8) мальчиков. Тем не менее отягощенная наследственность не является объективным клиническим признаком КЗРП, так как в большинстве случаев конституциональная задержка встречается у детей с высокими родителями [3].

При оценке клинических данных у пациентов с КЗРП отмечалось выраженное отставание в физическом развитии – так, показатель SDS роста в нашем исследовании составил -2,3 [-1,8; -2,6], скорость роста пациентов также имела выраженные отклонения (табл. 1).

При оценке SDS IMT 30% (21) пациентов имели нормальные показатели массы тела по отношению к росту и 70% (49) имели дефицит массы тела различной степени тяжести. Характерные изменения отмечались и в результатах оценки компонентного состава тела. Выявлено снижение доли активных тканей и значительное, парадоксальное повышение доли ЖМ (табл. 2). Данная клиническая особенность характерна для пациентов с длительным транзитным дефицитом андрогенов и является предиктором развития метаболических нарушений и пресаркопенического синдрома [4, 5].

Половое развитие пациентов соответствовало I стадии по шкале Таннера (объем гонад менее 4 мл, отсутствие лобкового оволосения) и существенно отличалось от показателей здоровых сверстников (см. табл. 1).

Большинство пациентов с задержкой роста имели различную степень отставания костного возраста от паспортного. У 30% (21) пациентов костный возраст отставал на 2 года и у 70% (49) – более чем на 2,5–3 года.

При оценке гормонального профиля уровень базальной секреции ИФР-1 у пациентов с КЗРП составил 178 [110,2; 284,3] нг/мл, что ниже 5-го перцентиля для данного возраста и пола, показатель практически в 2 раза ниже, чем у здоро-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, Me [Q1; Q3]
Table 1. Clinical characteristics of patients, Me [Q1; Q3]

Исследуемые показатели	Основная группа (n=70)	Группа сравнения (n=30)	p
SDS роста	-2,3 [-2,5; -2,0]	1,2 [-0,8; 1,9]	0,003
SDS ИМТ	-1,32 [-1,8; -1,1]	0,93 [-0,1; 1,6]	0,001
SDS скорости роста	-4,32 [-5,25; -2,96]	1,54 [-1,01; 3,2]	0,001
V гонад, мл	3,0 [2,0; 3,0]	16 [12; 18]	0,0001
УЗИ V гонад, мл	2,7 [2,1; 3,4]	15,4 [13,7; 18,3]	0,0001
L penis, см	5,0 [4,4; 5,8]	8,6 [7,1; 10,5]	0,001

Примечание. УЗИ – ультразвуковое исследование; здесь и далее в табл. 2: p – достоверность различий между основной группой и группой сравнения по критерию Манна–Уитни.

Таблица 2. Характеристика компонентного состава тела пациентов по результатам биоимпедансного анализа, Me [Q1; Q3]
Table 2. Characteristics of the component composition of the body of patients according to the results of bioimpedance analysis, Me [Q1; Q3]

Исследуемые показатели, кг/м²	Основная группа (n=70)	Группа сравнения (n=30)	p
АКМ	5,6 [4,2; 5,8]	7,1 [6,3; 9,4]	0,001
СММ	5,8 [5,4; 6,0]	9,0 [8,3; 10,0]	0,0001
ТМ	10,7 [10,0; 11,5]	15,0 [14,3; 16,1]	0,001
ЖМ	5,3 [3,7; 5,4]	3,55 [2,3; 3,9]	0,01

Таблица 3. Показатели гормонального профиля пациентов, Me [Q1; Q3]
Table 3. Indicators of the hormonal profile of patients, Me [Q1; Q3]

Исследуемые показатели	Основная группа (n=70)	Группа сравнения (n=30)	p
ЛГ, мЕ/л	1,1 [0,05; 2,3]	3,4 [2,7; 5,1]	0,001
ФСГ, мЕ/л	1,24 [0,49; 2,9]	1,3 [0,7; 2,1]	0,3
Общий тестостерон, нмоль/л	0,98 [0,69; 3,0]	18,0 [15,8; 20]	0,0001
АМГ, нг/мл	31,5 [15,7; 52,8]	1,9 [0,3; 2,5]	0,0001
Ингибин Б, пг/мл	143 [126,8; 182]	202 [175; 220]	0,001

Примечание: p – достоверность различий между группой пациентов с КЗРП в 15 лет и группой сравнения по критерию Манна–Уитни.

вых подростков того же возраста (Me в группе сравнения – 320 [237; 396] нг/мл). Низкие показатели ИФР-1 в совокупности с клиническими данными (SDS роста -2,0 и ниже, отставание костного возраста от паспортного на 2 года и более) указывали на необходимость проведения дифференциальной диагностики с задержкой роста, обусловленной дефицитом гормона роста. Уровень стимулированной секреции гормона роста по результатам фармакологической пробы у пациентов с конституциональной низкорослостью соответствовал пороговым значениям, Me выброса составила 13,4 [10,05; 16,7] нг/мл, что указывало на физиологическую сохранность оси роста у данной категории пациентов.

При оценке профиля половых гормонов уровень гонадотропинов и тестостерона соответствовал допубертатным значениям (табл. 3). Выявленный гормональный дисбаланс в гипоталамо-гипофизарно-гонадной системе, проявляющийся низким базальным уровнем ЛГ, а также функциональной незрелостью клеток Лейдига с нарушением выработки тестостерона, клинически проявляется задержкой полового созревания с вторичной недостаточностью гонад. Однако характерная гормональная карти-

на только указывает на наличие задержки пубертата без указания причины, что требует проведения дополнительной дифференциальной диагностики.

В качестве дифференциально-диагностического теста в настоящее время в клинической практике используются диагностические пробы с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, в нашем исследовании пациентам основной группы проведена проба с трипторелином. Согласно протоколу ведения данной пробы стимулированный выброс ЛГ более 6 мЕ/мл свидетельствует об отсутствии истинного гипогонадотропного гипогонадизма. В нашем исследовании уровень ЛГ у пациентов на пробе составил 20,15 [11; 33,2] мЕ/л, что указывало на морфологическую сохранность звеньев гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.

Таким образом, первичный клинико-лабораторный статус пациентов с КЗРП схож с клиникой вторичного гипогонадизма, в связи с чем ряд зарубежных авторов рассматривают КЗРП вариантом транзиторного гипогонадизма [6]. В настоящее время многие отечественные и зарубежные исследования описывают репродуктивные нарушения у пациентов с гипогонадизмом [7, 8]. Учитывая длительный срок «транзиторного гипогонадизма», пациенты с КЗРП также требуют более углубленного изучения репродуктивного потенциала. В настоящее время в качестве дополнительных методов диагностики состояния репродуктивной системы используют маркеры клеток Сертоли: ингибин Б и АМГ, отражающие созревание и активность сперматогенного эпителия в мужском организме [7]. В нашем исследовании уровень ингибина Б (см. табл. 3) значительно ниже по сравнению с показателями группы сравнения. Уровень АМГ, напротив, у подростков основной группы достоверно выше, чем в группе контроля, что указывало на выраженное отставание в половом развитии. В работах зарубежных авторов описаны диагностические пороговые значения ингибина Б, при которых высока вероятность репродуктивных нарушений [8, 9]. В работах L. Adan и соавт. этот уровень составляет ниже 100 нг/мл, по данным отечественных авторов – ниже 120 пг/мл [7]. В нашем исследовании уровень ингибина Б у некоторых пациентов входил в «серую зону» и имел близкие к пороговому уровню значения, что может указывать на возможные нарушения в созревании клеток Сертоли у мальчиков-подростков с функциональной задержкой пубертата.

Обсуждение

В настоящее время КЗРП представляет собой сложную междисциплинарную нозологическую единицу, занимающую промежуточное положение между эндокринными и неэндокринными вариантами низкорослости.

По некоторым данным, КЗРП описывается как крайний вариант нормы, рекомендуется наблюдательная тактика ведения пациентов, основывающаяся на вероятном благоприятном ростовом прогнозе у таких детей за счет позднего закрытия зон роста [10]. При этом не учитываются негативные психосоциальные и медицинские последствия длительной задержки пубертата и медленного роста. Несвоевременность дифференциальной диагностики, отсутствие четкого понимания последствий длительного андрогенного дефицита как со стороны родителей, так и со стороны медицинских работников значительно затрудняют диагностику и ведение таких пациентов.

Обобщая литературные данные, а также данные собственного исследования, мы разработали первичный алгоритм диагностики КЗРП у мальчиков пубертатного возраста. В исследовании показана важность своевременной дифференциальной диагностики КЗРП, описаны варианты метаболических расстройств, риски развития саркопении.

Показано, что мальчики-подростки с КЗРП независимо от сроков начала отставания в росте к периоду пубертата имеют выраженное отставание в показателях физического и полового развития, что в большинстве случаев проявляется выраженным дефицитом массы тела и снижением доли АКМ и СММ с повышением уровня ЖМ, низкими базальными уровнями андрогенов. Несмотря на то, что результаты стимулирующих тестов указывают на сохранность звеньев гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, спонтанное половое созревание в срок у таких пациентов не наступает. При этом низкие показатели ингибина Б в сочетании с повышенным АМГ у данных пациентов указывают не только на глубокую степень задержки полового созревания, но и на возможные нарушения в накоплении и созревании клеток Сертоли, что может являться фактором риска развития нарушений становления репродуктивного здоровья и требует медикаментозной коррекции.

В настоящее время рациональным подходом к ведению мальчиков-подростков с КЗРП является применение инициирующей пубертат терапии короткими курсами препаратов тестостерона в случае отсутствия спонтанного полового развития к 15 годам и позднее. Показаниями к назначению терапии являются: возраст пациента не менее 15 лет; отклонение SDS роста ниже -2,0 при костном возрасте не менее 12 лет; допубертатные значения тестостерона и гонадотропинов; низкие значения ингибина Б в сочетании с высоким титром АМГ, а также выраженный психологический дискомфорт, приводящий к снижению качества жизни пациентов.

В качестве препарата выбора в педиатрической практике разрешено использование полиэстера тестостерона в дозе 100 мг внутримышечно 1 раз в мес – курсом на 3–6 мес. По проведенным исследованиям, использование данной схемы способствует самостоятельному старту пубертата более чем у 80% пациентов [11]. Эфиры тестостерона оказывают достоверное положительное влияние на клинико-гормональный и метаболический статус пациентов без регистрации побочных эффектов стероидной терапии, что делает данный вид лечения предпочтительным.

Заключение

Таким образом, отличительными особенностями пациентов с КЗРП являются стойкое снижение уровня ИФР-1, тестостерона, ЛГ, ингибина Б и повышение уровня АМГ. Клинико-метаболическая характеристика таких пациентов включает в себя значительный дефицит массы тела по данным SDS ИМТ, сопровождаемый стойким увеличением доли ЖМ по данным биоимпедансометрии, снижением доли АКМ и СММ с развитием метаболического и пресаркопенического синдромов. Данные особенности прослеживаются в клинической картине большинства пациентов с КЗРП и являются значимыми отклонениями в состоянии здоровья, что требует своевременной медицинской коррекции.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. 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.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского», протокол №2 от 02.10.2016). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Razumovsky Saratov State Medical University (protocol No. 2 dated 02.10.2016). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

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 razvitie detei: norma i patologii. Moscow: Kolor It Studio (in Russian)].
2. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, et al. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2001;149:807-18. DOI:10.1007/s001120170107
3. Sedlmeyer IL, Hirschhorn JN, Palmert MR. Pedigree analysis of constitutional delay of growth and maturation: determination of familial aggregation and inheritance patterns. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(12):5581-6.
4. Безденежных А.В., Сумин А.Н. Саркопениа: распространенность, выявление и клиническое значение. *Клиническая медицина.* 2012;10:16-23 [Bezdenezhnykh AV, Sumin AN. Sarkopenii: rasprostranennost', vyivlenie i klinicheskoe znachenie. *Klinicheskaja meditsina.* 2012;10:16-23 (in Russian)].
5. Ságodi L, Sólyom E, Kiss-Tóth E. Neuroendocrine mechanisms controlling the development in puberty. A literature overview. *Orv Hetil.* 2018;159(29):1175-82.
6. Soliman AT, De Sanctis V. An approach to constitutional delay of growth and puberty. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(5):698-705.
7. Adan L, Lechevalier P, Couto-Silva AC, et al. Plasma inhibin B and antimüllerian hormone concentrations in boys: discriminating between congenital hypogonadotropic hypogonadism and constitutional pubertal delay. *Med Sci Monit.* 2010;16(11):CR511-7. PMID: 20980953
8. Cassatella D, Howard SR, Acierno JS, et al. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of growth and puberty have distinct genetic architectures. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(4):377-88.
9. 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):5225-32.
10. Атанесян Р.А. Диагностика и современные аспекты лечения задержки роста различного генеза у детей: дис. ... канд. мед. наук. Ставрополь, 2014 [Atanesyan RA. Diagnostika i sovremennye aspekty lecheniia zaderzhki rosta razlichnogo geneza u detei: dis. ... kand. med. nauk. Stavropol, 2014 (in Russian)].
11. Болотова Н.В., Филина Н.Ю., Чередникова К.А. Сравнительная характеристика современных методов лекарственной терапии конституциональной задержки роста и пубертата. *Практическая медицина.* 2018;8:63-9 [Bolotova NV, Filina NYu, Cherednikova KA. Sravnitel'naia kharakteristika sovremennykh metodov lekarstvennoi terapii konstitutsional'noi zaderzhki rosta i pubertata. *Prakticheskaja meditsina.* 2018;8:63-9 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.08.2022



OMNIDOCTOR.RU