

На правах рукописи

КОКОРЕВА КРИСТИНА ДМИТРИЕВНА

**ВРОЖДЕННЫЙ ИЗОЛИРОВАННЫЙ ГИПОГОНАДОТРОПНЫЙ
ГИПОГОНАДИЗМ: КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ И
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ**

3.1.19. ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2023

Работа выполнена в ГНЦ РФ Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Безлепкина Ольга Борисовна,
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Болотова Нина Викторовна

Доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Володько Елена Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор кафедры детской хирургии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__»_____2023 г. в часов на заседании диссертационного совета 21.1.045.01 в ГНЦ РФ Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России) по адресу: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России www.endocrincentr.ru.

Автореферат разослан «__»_____2023 г.

Учёный секретарь диссертационного совета, доктор медицинских наук

Мазурина Наталия Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Гипогонадотропный гипогонадизм – группа заболеваний, обусловленных нарушением продукции гонадотропинов и проявляющихся дефицитом половых гормонов при неповрежденных гонадах, что в период пубертата проявляется задержкой полового развития. Различают врожденные и приобретенные формы гипогонадотропного гипогонадизма. Врожденные формы гипогонадотропного гипогонадизма обусловлены нарушением закладки, созревания и миграции нейронов, секретирующих гонадотропин-рилизинг гормон (ГнРГ), импульсной секреции ГнРГ, его взаимодействия с рецептором ГнРГ или нарушением продукции гонадотропинов. Врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм (ВИГГ) включает в себя синдром Кальмана – 40-50% случаев (сопровождается гипосмией или аносмией) и нормосмический врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм – 50-60%. В последние 10 лет зарубежными авторами предложено объединять ряд симптомов и состояний при ВИГГ в репродуктивный и нерепродуктивный фенотипы. Репродуктивный фенотип включает в себя крипторхизм, микропению и гипоспадию. К компонентам нерепродуктивного фенотипа относят тугоухость, снижение зрения, дефекты средней линии (расщелина губы и неба), пороки развития почек, конечностей, зубов и др. (Voehm et al., 2015).

Заболевание имеет несколько форм: полную, неполную и реверсивную.

В настоящее время с развитием ВИГГ ассоциированы варианты замены в более чем 60 генах. По зарубежным данным при ВИГГ наиболее часто выявляются варианты замены в генах *GNRHR*, *KAL1* (он же *ANOS1*) и *FGFR1* (B. Bhagavath et al., 2006, Varimo et al., 2016, Guimaraes et al., 2019). В последние годы появились данные о значимом вкладе олигогенного наследования в развитие ВИГГ, при котором варианты замены наблюдаются в двух и более генах одновременно (Gach et al., 2022), однако информация о встречаемости олигогенизма у российских пациентов с ВИГГ ограничена описанием единичных клинических случаев.

Гетерогенность клинической картины объясняется молекулярно-генетическими изменениями: так, известно, что патогенные варианты замены в гене *FGFR1* часто выявляются при сочетании ВИГГ с пороками развития конечностей (Men et al., 2020), в гене *KAL1* – с пороками развития почек и бимануальной синкинезией (Gonçalves et al., 2017), а CHARGE-синдром ассоциирован с вариантами заменами в гене *CHD7* (Aramaki et al., 2006), но установить ассоциацию генотип-фенотип удается только в части случаев.

В рутинной практике в России обонятельную функцию у пациентов с ВИГГ оценивают, ориентируясь на наличие жалоб у пациента на нарушения обоняния. В ряде зарубежных работ доказано, что субъективная оценка обоняния часто не совпадает с результатами ольфактометрических исследований (Jagtap et al., 2013; Yu et al., 2022). Отечественных данных об оценке обонятельной функции с помощью ольфактометрических тестов у пациентов с ВИГГ не представлено.

У пациентов с синдромом Кальмана часто по данным МРТ отмечается одно- или двухстороннее отсутствие обонятельных луковиц (аплазия) или уменьшение их размеров (гипоплазия). Однако по результатам последних исследований

уменьшение размеров луковиц вплоть до их отсутствия может наблюдаться не только у пациентов с синдромом Кальмана, но и у пациентов с ВИГГ без нарушения обоняния (Yu et al., 2022). Отечественных исследований по оценке размеров обонятельных луковиц у детей с синдромом Кальмана и НВИГГ не проводилось.

Инициация пубертата у мальчиков с ВИГГ, как правило, проводится с помощью препаратов тестостерона. Данная терапия позволяет добиться необходимой андрогенизации пациентов, но объем гонад остается допубертатным. Созревание сперматогенного эпителия в таких условиях невозможно. Применение гонадотропинов на этапе индукции пубертата у подростков с ВИГГ является желательным и приоритетным, так как способствует созреванию клеток Сертоли. В отечественной литературе работы по исследованию эффективности препаратов ХГЧ и рекомбинантного ФСГ с целью инициации пубертата у подростков с ВИГГ представлены единичными клиническими случаями.

Цель научного исследования:

Изучить клинические особенности и молекулярно-генетическую основу врожденного изолированного гипогонадотропного гипогонадизма.

Задачи научного исследования:

1. Установить частоту полной, неполной и реверсивной форм заболевания. Определить встречаемость компонентов репродуктивного и нерепродуктивного фенотипа у пациентов с ВИГГ.
2. Оценить частоту вариантных замен в генах, ассоциированных с врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом.
3. Изучить ассоциацию генотип-фенотип у детей с врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом.
4. Изучить обонятельную функцию и оценить размеры обонятельных луковиц у детей с врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом.
5. Оценить объем яичек и динамику уровней тестостерона, АМГ, ингибина В на фоне андроген-стимулирующей терапии гонадотропинами у мальчиков с врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом.

Научная новизна

Впервые определены наиболее распространенные в российской популяции гены, вариантные замены в которых обуславливают развитие врожденного изолированного гипогонадотропного гипогонадизма.

Установлена частота полной, неполной и реверсивной форм заболевания и сопутствующих особенностей фенотипа при врожденном изолированном гипогонадотропном гипогонадизме.

Предложен приоритетный способ молекулярно-генетической диагностики микроделеционного синдрома у пациентов с ВИГГ и ихтиозом.

Впервые в России у подростков с ВИГГ оценена обонятельная функция психофизическим методом с применением наборов пахучих веществ Sniffin' Sticks Test.

Впервые проведена оценка динамики объема яичек и уровней тестостерона, АМГ, ингибина на фоне инициации пубертата препаратами гонадотропинов у мальчиков с полными формами врожденного изолированного гипогонадотропного гипогонадизма.

Теоретическая и практическая значимость

Исследована молекулярно-генетическая структура врожденных форм гипогонадотропного гипогонадизма и выявлены наиболее часто встречающиеся в российской когорте пациентов с врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом гены, приводящие к развитию заболевания.

Оценка ассоциации фенотип-генотип позволила рекомендовать приоритетный метод диагностики у пациентов с ВИГГ и ихтиозом.

Проведение ольфактометрического исследования методом Sniffin' Sticks Test и выявление ано- и гипосмий у пациентов, не предъявлявших ранее жалоб на нарушение обоняния, позволило рекомендовать данный метод для исследования обонятельной функции у всех детей с врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом.

Прогрессия полового развития у 66,6% мальчиков с врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом (95% ДИ [38,3; 88,2%]) и достоверное повышение уровня тестостерона на фоне терапии гонадотропинами позволили рекомендовать данный метод инициации пубертата для внедрения в рутинную практику.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Установить молекулярно-генетическую причину удается у 57% детей с ВИГГ. Наиболее часто варианты замены диагностируются в генах *GNRHR* (26,3%, 95% ДИ [9,2; 51,2]), *ANOS1* (21,0%, 95% ДИ [6,1; 45,6]) и *FGFR1* (15,8%, 95% ДИ [3,3; 39,6]). Сочетанные изменения в двух и более генах одновременно отмечались у 7,8% (95% ДИ [2,9; 16,1%]) детей.
2. Более чем у трети пациентов с врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом (38,9%, 95% ДИ [28,0; 57,7]) отмечаются сопутствующие нарушения со стороны нерепродуктивных органов, чаще всего нарушения слуха, патология сердечно-сосудистой системы и дефекты средней линии (расщелина губы и/или неба).
3. При сочетании врожденного изолированного гипогонадотропного гипогонадизма и ихтиоза рекомендовано проведение хромосомного микроматричного анализа для выявления протяженных делеций X-хромосомы.
4. Ольфактометрическое исследование методом Sniffin' Sticks Test позволяет выявить гипо- и аносмию у пациентов, не предъявляющих жалоб на нарушение обоняния. Отсутствие нарушений обоняния у пациентов с ВИГГ может сопровождаться гипо- или аплазией обонятельных луковиц по данным МРТ.
5. Комбинированная андроген-стимулирующая терапия гонадотропинами у мальчиков с полной формой ВИГГ с целью инициации пубертата приводит к

прогрессии полового развития (у 66,6% мальчиков, 95% ДИ [38,3; 88,2%]) и достаточной андрогенизации.

Апробация работы

Апробация диссертационной работы состоялась 20 июня 2023 года на межкафедральном заседании сотрудников кафедр эндокринологии, диабетологии и диетологии, детской эндокринологии Института высшего и дополнительного профессионального образования, научных сотрудников клинических и лабораторных подразделений ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России.

Результаты работы были частично представлены в виде устных и/или постерных докладов на ежегодных съездах Европейского общества детских эндокринологов ESPE 2021 (online, 22-26 сентября 2021) и ESPE 2023 (the Hague, Netherlands, 21-23 сентября 2023); XI Конференции молодых ученых РМАНПО с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (online 3 апреля 2020); XVII Российской научно-практической конференции детских эндокринологов «Достижения науки в практику детского эндокринолога» (г. Санкт-Петербург, 13 июня 2021г.); Московской секции детских эндокринологов (г. Москва, 9 июня 2021); XX городской научно-практической конференции «Эндокринные аспекты в педиатрии» (г. Москва, 18 ноября 2021г.); II Конференции по орфанным заболеваниям и детским эндокринным заболеваниям: «Персонализированный подход в детской эндокринологии» (г. Москва, 30 марта 2022г.); III Конференции по орфанным и детским эндокринным заболеваниям «Молекулярно-генетические исследования в практике детского эндокринолога» (г. Москва, 29 марта 2023 г.).

По теме диссертационной работы опубликовано 15 публикаций, из них в иностранных журналах – 4; в отечественных – 11. В журналах, входящих в Перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, опубликовано 6 работ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 126 страницах печатного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, списка сокращений. Библиография представлена 16 отечественными и 145 зарубежными источниками. Работа содержит 30 рисунков и 21 таблицу.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование проведено на базе Института детской эндокринологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Набор пациентов осуществлялся с 2020 по 2023 гг.

Всего в исследование включено 125 детей от 13,0 лет до 17,9 лет: 109 детей с задержкой полового развития и 16 детей – группа сравнения. Из 109 обследованных детей с задержкой полового развития были исключены дети с конституциональной задержкой пубертата, гипергонадотропным гипогонадизмом и множественным дефицитом гормонов гипофиза (рис.1). Основная группа детей с

ВИГГ (n=77) была сформирована сплошным способом. Затем на основании жалоб на нарушение обоняния были сформированы подгруппы детей с синдромом Кальмана и нормосмическим ВИГГ.

I этап - Диагностика

Задержка полового развития (n=109)

1. Исследование ЛГ, ФСГ →
 - Гипергонадотропный гипогонадизм (n=5)
2. Исследование ТТГ, АКТГ, кортизола, пролактина, ИФР-1 →
 - Множественный дефицит гормонов гипофиза (n=6)
3. Проба с аналогом ГнРГ →
 - Конституциональная задержка пубертата (n=21)

Врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм, n=77

Жалобы на нарушение обоняния

Синдром Кальмана (n=28)

Отсутствие жалоб на нарушение обоняния

Нормосмический гипогонадизм (n=49)

1. МРТ исследование головного мозга с оценкой размеров обонятельных лукович (n=34)
2. Ольфактометрическое исследование (n=44)
3. Молекулярно-генетическое исследование (n=77)

II этап - Лечение

9,2 [6,2; 12,5] мес

Терапия гонадотропинами (мальчики, n=15)
ХГч 500 [500; 2000] МЕ/нед + рФСГ 37,5 [37,5; 81,2] МЕ/нед

Рисунок 1. Дизайн исследования

Критерии включения в основную группу:

- Мальчики 14 лет и старше с объемом яичек менее 4 мл по орхидометру Прадера (полная форма ВИГГ) и мальчики с объемом яичек более 4 мл по орхидометру Прадера и арестом пубертата в течение 1 года (неполная форма ВИГГ)
- Девочки с отсутствием телархе и менархе в возрасте 13 лет и старше (полная форма ВИГГ) и девочки с телархе и отсутствием менархе в возрасте 15 лет или 1-2 эпизодами менархе с последующим развитием вторичной аменореи (неполная форма ВИГГ)
- Костный возраст более 12 лет у мальчиков и более 11 лет у девочек
- Уровень ЛГ на пробе с аналогом ГнРГ менее 8 Ед/л
- Подписание родителями информированного согласия на включение в исследование.

Исследование состояло из **2 этапов**, **I этап** - из **2 фрагментов**.

I этап 1 фрагмент

Обследование пациентов включало сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, семейного анамнеза. Всем пациентам проводилось исследование антропометрических параметров. Расчет показателей SDS роста, массы тела, индекса массы тела, сегментов тела производился посредством компьютерной программы Auxology 1,0 b17 (Pfizer, США). Половое развитие оценивалось по классификации Таннер. Для оценки объема яичек у мальчиков использовался орхидометр Прадера.

Лабораторная диагностика: базальные концентрации тестостерона, базальные и стимулированные уровни ЛГ и ФСГ оценивались посредством усиленной хемилюминесценции с помощью автоматического иммунохимического анализатора Vitros 3600 (Ortho Clinical Diagnostics, Johnson & Johnson, США (заведующая лабораторией - Никанкина Л.В.)). Всем пациентам был проведен тест с аналогом ГнРГ (бусерелин 300 мкг интраназально) с оценкой ЛГ и ФСГ на 0, 60 и 240-й минутах теста. В исследование включались пациенты с отрицательным ответом на пробе (уровень ЛГ менее 8 Ед/мл во всех точках). Уровень ингибина В (Inhibin B Gen II ELISA) и АМГ (AMH Gen II ELISA) оценивался методом иммуноферментного анализа с помощью наборов Beckman Coulter (Beckman Coulter, Inc., США).

Инструментальная диагностика: ультразвуковое исследование органов мошонки проводилось на ультразвуковом сканере (Voluson E8, GE Healthcare, Австрия) с использованием линейного датчика с частотой 10–12 МГц (врачом – специалистом ультразвуковой диагностики Артемовой А.М.). Объем тестикул рассчитывался, используя формулу объема эллипсоида $0,52 \times d1 \times d2 \times d3$.

Дифференцировка костей скелета оценивалась путем проведения рентгенографии кистей рук и лучезапястных суставов в прямой проекции в референс-центре лучевых методов диагностики ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (рук.-Тарбаева Н.В.), определение костного возраста проводилось по рентгенологическому атласу W. Greulich и S. Pyle.

Ольфактометрическое исследование методом принудительного выбора Sniffin' Sticks Screening 12 Item test (Burghart Messtechnik, Германия) проведено 44 пациентам без сопутствующих заболеваний, которые могут сопровождаться anosмией (нейродегенеративные заболевания, голопрозэнцефалия, аллергический ринит, оперативные вмешательства в области носа, травмы головы в анамнезе – критерии исключения из данного фрагмента исследования). Ольфактометрическое тестирование предполагало определение пациентами 12 различных запахов и выбор из 4-х предложенных вариантов. Нормосмия устанавливалась в случае, если пациент набирал 11-12 баллов по результатам теста, гипосмия – 9-10 баллов, anosмия – 0-8 баллов. Ольфактометрическое исследование проводилось Кокоревой К.Д. и Чугуновым И.С.

Молекулярно-генетическое исследование проведено всем детям с ВИГГ (n=77) в лаборатории Лаборатория генетики моногенных эндокринных заболеваний ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Исследование методом массового параллельного секвенирования следующего поколения (NGS) с применением панели «Гипогонадотропный гипогонадизм» (платформа Illumina методом парно-концевого чтения (2x150 п.о.) со средней глубиной покрытия – 392,90x, процент целевых нуклеотидов с эффективным покрытием >10x – 99,99%). В состав исследования были включены следующие 53 гена: *ANOS1, BBS1, BBS10, BBS12, BBS2, BBS4, BBS7, BBS9, CHD7, DNMT3L, DUSP6, FEZF1, FGF17, FGF8, FGFR1, FLRT3, GNRH1, GNRHR, HS6ST1, IL17RD, INSL3, KISS1, KISS1R, LEP, LEPR, LHB, MC4R, MKKS, MKRN3, MKS1, MTP, NR0B1, NSMF, NTRK2, PCSK1, PNPLA6, POLR3A, POLR3B, PROK2, PROKR2, PROP1, RBM28, RNF216, RXFP2, SEMA3A, SH2B1, SIM1, SOX10, SPRY4, TAC3, TACR3, TTC8, WDR11* проводилось 71 пациенту. Выявленные варианты классифицировались согласно критериям American College of Medical Genetics (ACMG). Пациентам с выраженными стигмами дисэмбриогенеза (n=2) проводилось полноэкзомное секвенирование. Пациентам с ихтиозом (n=2) проводилось полногеномное секвенирование с неглубоким покрытием для выявления протяженных делеций. Патогенные, вероятно патогенные и вариантные замены с неизвестной клинической значимостью считались изменениями, объясняющими развитие заболевания. Другим пациентам с ихтиозом (n=2) проводилось цитогенетическое исследование методом хромосомного микроматричного анализа.

I этап 2 фрагмент

В рамках данного фрагмента проводилась оценка размеров обонятельных луковиц (высота и ширина правой и левой луковиц) 34 пациентам с гипогонадизмом. 16 пациентам из группы сравнения на аппарате «Magnetom Harmony» (Siemens,

Германия) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла в T1 и T2 взвешенных режимах (врачами д.м.н. Воронцовым А.В., Владимировой В.П., Хайриевой А.В.).

Критерии включения в группу сравнения: мальчики старше 14 лет, девочки старше 13 лет с эндокринной офтальмопатией, которым проводилась оценка размеров обонятельных луковиц при проведении магнитно-резонансной томографии орбит; подписание родителями информированного согласия.

II этап

15 мальчиков с ВИГГ получали сочетанную андроген-стимулирующую терапию препаратами хорионического гонадотропина человека (ХГч) и рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в течение $9,2 \pm 3,9$ мес.

Дизайн данного этапа исследования: проспективное несравнительное исследование (до-после).

Начальная доза препаратов ХГч составила 500,0 [500,0; 2000,0] МЕ в неделю, рФСГ - 37,5 [37,5; 81,3] МЕ в неделю. У всех пациентов доза получаемых препаратов была увеличена в два раза через 6 мес терапии.

Через $9,2 \pm 3,9$ мес терапии проводился контроль антропометрических данных, проводились все указанные выше лабораторные исследования, кроме молекулярно-генетических, УЗИ органов мошонки и рентгенография кистей рук. Оценка концентрации тестостерона на фоне лечения проводилась через 48 ч от инъекции препаратов ХГч и рФСГ.

Проведение исследования одобрено Локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Протокол № 18 от 11/10/2020).

Методы статистического анализа

Размер выборки не был рассчитан предварительно, что обусловлено редкостью изучаемых патологий. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха: Me [Q1;Q3]. Качественные характеристики представлены в виде абсолютных значений (n) и/или частот (%).

Для выявления статистически значимых различий между двумя независимыми группами для всех количественных признаков был использован критерий Манна-Уитни. Для выявления статистически значимых различий между количественными признаками двух зависимых групп был использован критерий Уилкоксона. Для качественных признаков был использован Хи-квадрат Пирсона, а при его неприменимости - двусторонний точный критерий Фишера. 95-процентный доверительный интервал (ДИ) для относительных частот рассчитан с помощью метода Клоппера–Пирсона с использованием интернет-калькулятора <https://www.graphpad.com/quickcalcs/confInterval1>. Корреляционный анализ проводился методом Спирмена.

Расчет данных производился с помощью статистического пакета Statistica 12 (StatSoft inc., США). Уровень $p < 0,05$ считался статистически значимым. С целью решения проблемы множественных сравнений применялся p-value, скорректированный поправкой Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 109 детей с задержкой полового развития. В исследование не включались дети с множественным дефицитом гормонов гипофиза, с гипергонадотропным гипогонадизмом и с конституциональной задержкой пубертата. Таким образом, основную выборку пациентов с ВИГГ составили 77 детей: 62 мальчика и 15 девочек.

Среди девочек с ВИГГ отмечалась тенденция к установлению диагноза в более позднем возрасте в сравнении с мальчиками (13,9 лет [13,0; 15,1] у мальчиков против 16,5 лет [16,0; 17,3] у девочек, $p=0,042$ при пороговом p -value после применения поправки Бонферрони= $0,003$), что, по-видимому, объясняется преобладанием среди девочек неполных форм заболевания (половая стадия по Таннер 1 1 [1; 1] у мальчиков против 2 [1; 3] у девочек, $p=0,002$) (табл.1).

Мальчики и девочки с ВИГГ имели нормальные показатели роста и веса (табл. 1). У большинства пациентов отмечалось половое оволосение. У всех пациентов отмечались допубертатные базальные уровни ЛГ и ФСГ. У большинства пациентов с ВИГГ наблюдалось отставание костного возраста от паспортного более чем на 2 года.

Жалобы на нарушения обоняния предъявляли более трети пациентов ($n=28$, 36,3%, 95% ДИ [25,7; 48,1]), в связи с чем они были включены в подгруппу пациентов с синдромом Кальмана. Пациентам, не предъявлявшим жалоб на нарушения обоняния, был установлен диагноз «нормосмический изолированный гипогонадотропный гипогонадизм».

Таблица 1. Клинико-гормональная характеристика детей

Показатель	Мальчики Me [Q1; Q3]* (n=65)	Девочки Me [Q1; Q3]* (n=12)	p**
Возраст постановки диагноза, лет	13,9 [13,0; 15,1]	16,5 [16,0; 17,3]	0,042
SDS роста, SD	-0,8 [-1,6; 0,1]	-1,0 [-1,5; 0,6]	0,424
SDS ИМТ, SD	0,5 [-0,5; 1,5]	0,6 [-1,3; 1,0]	0,656
SDS верхнего сегмента, SD	-2,2 [-1,3; -2,7] (n=37)	-1,1 [-0,3; -3,2] (n=8)	0,377
SDS нижнего сегмента, SD	0,1 [-0,9; 1,1] (n=37)	0,9 [-1,0; 1,7] (n=8)	0,449
Половое развитие по Таннер, стадия	1 [1; 1]	2 [1; 3]	0,002
Пубархе (Р), стадия	2 [1; 2]	3 [2; 3]	0,002
Базальный уровень ЛГ, Ед/л	0,2 [0,2; 0,3]	0,2 [0,2; 0,3]	0,505
Базальный уровень ФСГ, Ед/л	0,7 [0,7; 1,0]	0,7 [0,6; 0,8]	0,327
АМГ, нг/мл	20,1 [12,1; 39,2] (n=52)	3,1 [1,0; 4,2] (n=13)	
Ингибин В, пг/мл	39,2 [12,6; 75,6] (n=53)	11,8 [10,0; 14,1] (n=11)	
Половые стероиды (тестостерон – мальчики, эстрадиол – девочки), нмоль/л	0,6 [0,4; 0,7]	61,2 [45,8; 78,0]	
Костный возраст, лет	13,1 [12,5; 13,5]	12,5 [11,5; 13,5]	0,618
Мах уровень ЛГ на пробе с аналогом ГнРГ, Ед/л	1,4 [0,6; 3,6]	1,7 [1,1; 3,9]	0,890
Мах уровень ФСГ на пробе с аналогом ГнРГ, Ед/л	3,6 [2,2; 4,3]	4,1 [2,2; 6,3]	0,478
Объем яичек по орхидометру Прадера, мл	1,5 [1,0; 2,5]	-	
Длина матки, мм	-	31,0 [28,0; 35,0]	
Средний объем яичников (правый+левый/2), мл	-	1,2 [0,3; 2,1]	
Ольфактометрическое исследование, баллы	5 [2; 11] (n=34)	6 [4; 12] (n=10)	0,005

* Описательная статистика количественных признаков представлена медианами и интерквартильными интервалами - Me [Q1; Q3]. **Для оценки сопоставимости показателей применялся критерий Манна-Уитни. P-value после применения поправки Бонферрони = 0,003

Клинический полиморфизм формы ВИГГ

Полная форма заболевания была диагностирована у 62 из 77 пациентов (80,5%, 95% ДИ [69,9; 88,6]). Неполная форма ВИГГ была диагностирована у 12 из 77 пациентов (15,6%, 95% ДИ [8,3; 25,6]). Реверсивная форма заболевания отмечалась у 3 пациентов (3,9%, 95% ДИ [0,8; 10,9]), рис.2.

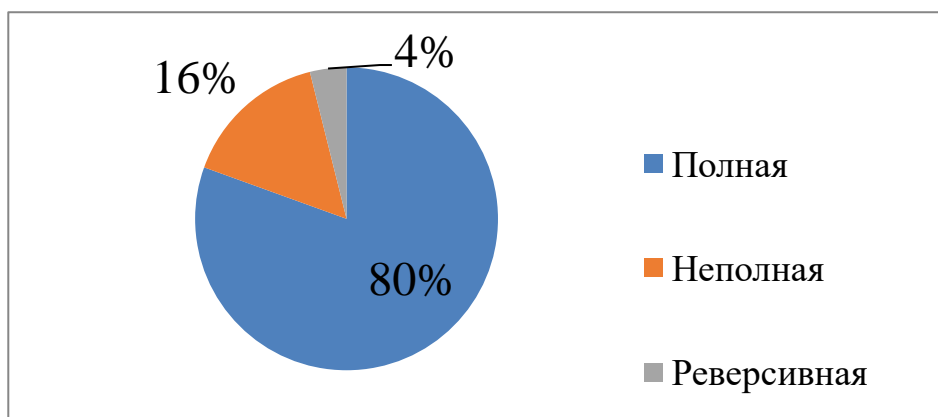


Рисунок 2. Формы ВИГГ

У мальчиков с неполной формой заболевания отмечались достоверно больший объем яичек по орхидометру Прадера (6,5 мл [4,2; 8,5] против 1,5 мл [1; 2,25], $p < 0,01$), более высокие базальные уровни ингибина В (199,2 пг/мл [168,9; 254,2] против 27,6 пг/мл [13,3; 58,3], $p < 0,001$) и ЛГ (0,7 Ед/л [0,5; 1,2] против 0,2 Ед/л [0,2; 0,3], $p < 0,006$).

У девочек неполная форма заболевания встречалась достоверно чаще: 53,3%, 95% ДИ [26,6; 78,7] у девочек против 6,4%, 95% ДИ [1,7; 15,7] у мальчиков ($p < 0,0001$ по точному критерию Фишера), рис 3.

Реверсивная форма заболевания наблюдалась только у мальчиков.

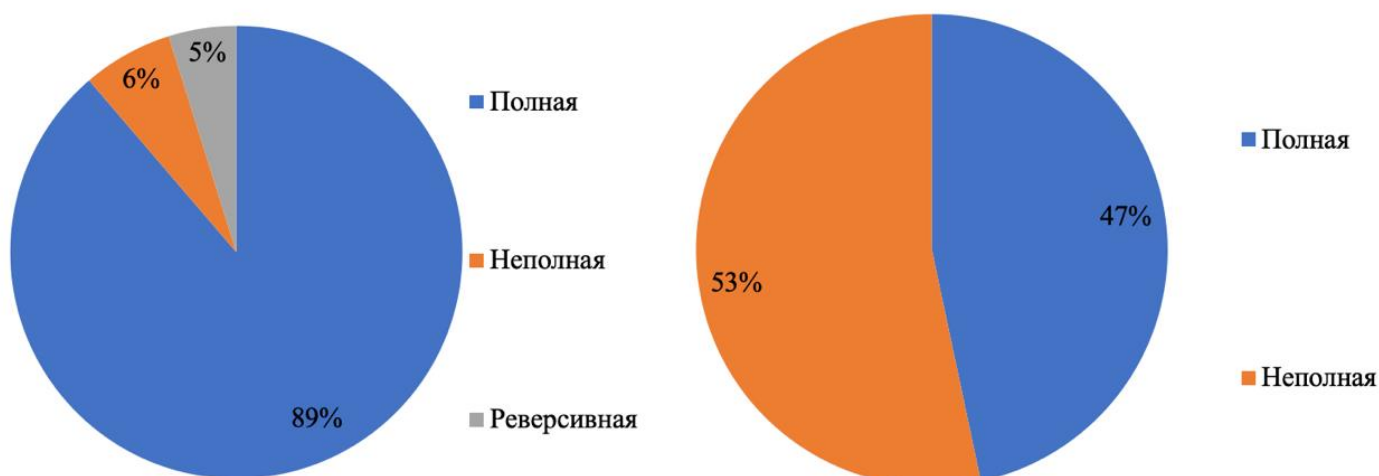


Рисунок 3. Клинический полиморфизм форм ВИГГ:
А – формы ВИГГ у мальчиков, Б – формы ВИГГ у девочек

Клинический полиморфизм репродуктивного фенотипа

Репродуктивный фенотип оценивается только у мальчиков.

Крипторхизм при рождении определялся более чем у трети мальчиков с ВИГГ (у 24 из 62, 38,7%, 95% ДИ [26,6; 51,9]), причем в большинстве случаев он носил двусторонний характер (у 18 из 24, 75,0%, 95% ДИ [53,2; 92,0]).

Микропения отмечалась почти у каждого третьего мальчика с ВИГГ (у 20 из 62 мальчиков, 32,2%, 95% ДИ [20,9; 45,3]).

У 8/62 (12,9%, 95% ДИ [5,7; 23,8]) отмечалось сочетание крипторхизма и микропении. В большинстве случаев (7/8) сочетание крипторхизма и микропении отмечалось у мальчиков с полными формами ВИГГ; у 1 пациента наблюдалась неполная форма заболевания.

Пациенты с микропенией имели статистически значимо меньший базальный объем гонад ($p=0,006$) и более низкий базальный уровень тестостерона ($p=0,006$).

У 2 из 62 мальчиков отмечалась гипоспадия (головчатая и стволовая формы).

Клинический полиморфизм нерепродуктивного фенотипа

Нерепродуктивный фенотип отмечался более чем у трети пациентов (30 из 77, 38,9%, 95% ДИ [28,0; 57,7]).

Из компонентов нерепродуктивного фенотипа отмечались:

- нарушения слуха (6/30, 20,0%, 95% ДИ [7,7; 38,5]),
- патология сердечно-сосудистой системы (5/30, 16,6%, 95% ДИ [5,6; 34,7]),
- дефекты средней линии (5/30, 16,6%, 95% ДИ [5,6; 34,7]),
- ихтиоз (4/30, 13,3%, 95% ДИ [3,7; 30,7]),
- синдромальная патология (4/30, 13,3%, 95% ДИ [3,7; 30,7]: CHARGE-синдром (n=2), синдром Ваарденбурга (n=1) и синдром Клиппель-Фейла (n=1) - аномалия строения шейного отдела позвоночника),
- пороки развития почек (3/30, 10,0%, 95% ДИ [2,1; 26,5]),
- пороки развития конечностей (2/30, 6,7%, 95% ДИ [0,8; 22,0]),
- пороки развития зубов (1/30, 3,3%, 95% ДИ [0,1; 17,2]).

При этом у мальчиков с ВИГГ чаще встречались дефекты средней линии, патология сердечно-сосудистой системы и ихтиоз, а у девочек – синдромальная патология, нарушения слуха и зрения (рис. 4 и 5). Из синдромальных патологий у мальчиков отмечался только CHARGE-синдром. У девочек, кроме CHARGE-синдрома, гипогонадизм наблюдался в составе синдрома Ваарденбурга и при синдроме Клиппель-Фейла.

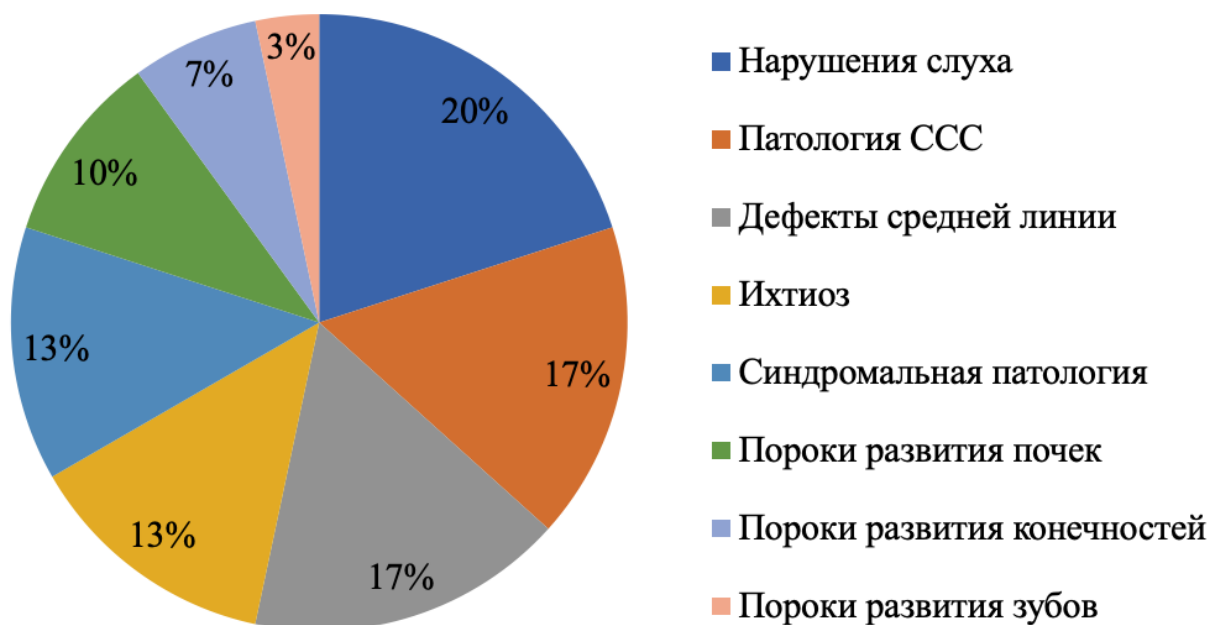


Рисунок 4. Нерепродуктивный фенотип ВИГТ у мальчиков ССС-сердечно-сосудистая система

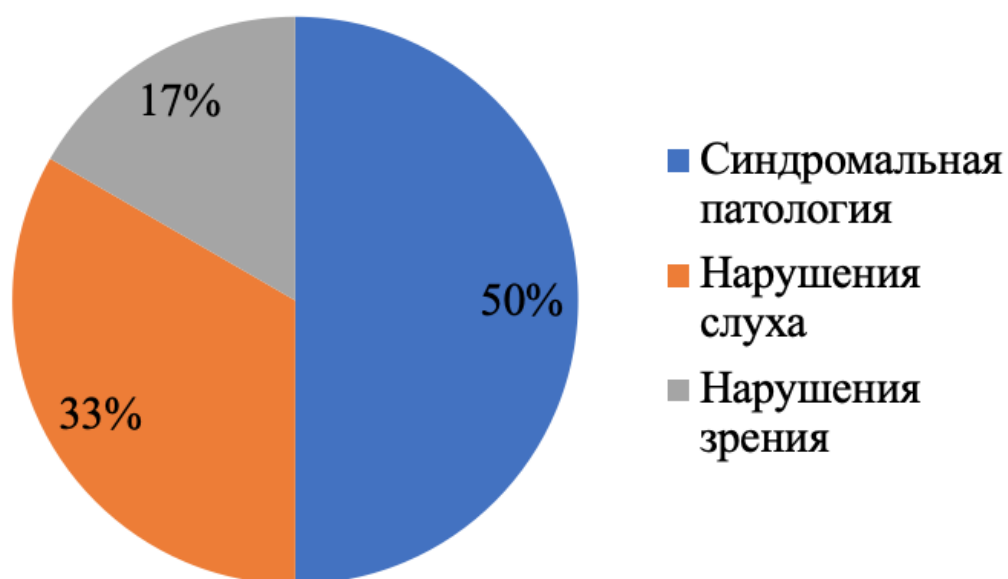


Рисунок 5. Нерепродуктивный фенотип ВИГТ у девочек

Молекулярно-генетический полиморфизм ВИГТ у детей

Патогенные и вероятно патогенные варианты замены, ассоциированные с развитием ВИГТ, были выявлены у 19 из 77 пациентов (24,6%, 95% ДИ [15,5; 35,8]). Патогенными также являлись вариации числа копий, а именно протяженные делеции короткого плеча X-хромосомы, диагностированные с помощью ХМА и

полногеномного секвенирования с неглубоким покрытием, которые отмечались у 4 пациентов с гипогонадизмом и ихтиозом (5,2%, 95% ДИ [1,4; 12,7]).

Таким образом, патогенные генетические изменения были выявлены у трети пациентов с ВИГГ (у 23 из 77, 31,1%, 95% ДИ [19,9; 41,3]).

Вариантные замены неизвестной клинической значимости отмечались практически у каждого четвертого ребенка с ВИГГ (у 18 из 77, 23,3%, 95 ДИ [14,4; 34,4]); носительство гетерозиготных вариантов в генах рецессивных заболеваний отмечено у 3 пациентов (4%, 95% ДИ [0,8; 10,9]).

Олигогенное наследование ВИГГ диагностировано у 7,8% (95% ДИ [2,9; 16,1%]) пациентов.

Таким образом, молекулярно-генетические изменения, ассоциированные с врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом, диагностированы более чем у половины пациентов (57,1%, 95% ДИ [45,3; 68,3]), рис.6.

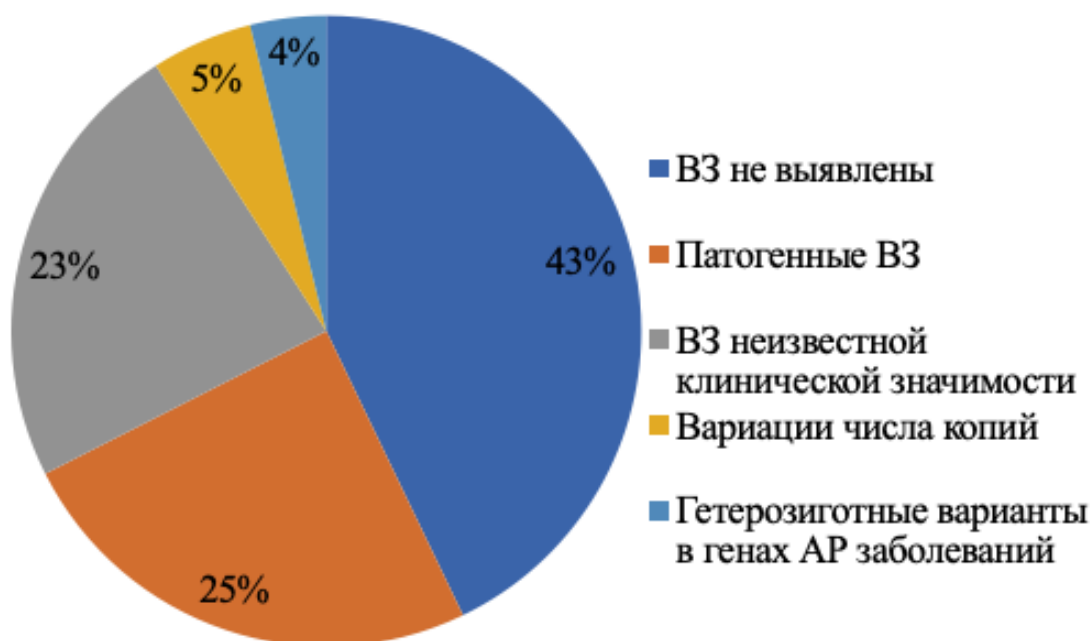


Рисунок 6. Результаты молекулярно-генетического исследования у пациентов с ВИГГ
ВЗ – вариантная замена, АР – аутосомно-рецессивный

Ассоциация генотип – фенотип. Патогенные и вероятно патогенные замены.

В рамках моногенного наследования наиболее часто патогенные и вероятно патогенные вариантные замены определялись в следующих генах (рис.7):

- *GNRHR* (n=5/19, гомозиготы и компаунд гетерозиготы, 26,3%, 95% ДИ [9,2; 51,2]),
- *ANOS1* (4/19, 21,0%, 95% ДИ [6,1; 45,6])

- *FGFR1* (3/19, 15,8%, 95% ДИ [3,3; 39,6]).

Одна и та же патогенная вариантная замена в гене *FGF8* отмечалась у двух мальчиков, не являвшихся родственниками, причем у одного мальчика развилась неполная форма ВИГГ с крипторхизмом, микропенией, множественными пороками сердца и расщелиной твердого неба, а у другого мальчика с той же самой вариантной заменой развилась полная форма ВИГГ с микропенией, но без каких-либо компонентов нерепродуктивного фенотипа

Гетерозиготные патогенные вариантные замены были выявлены в генах *CHD7*, *PROKR2*, *SEMA3A*, *SOX10* еще у 4 пациентов. Олигогенное наследование ВИГГ с вариантными заменами в генах *GNRHR* и *FGFR1* диагностировано у одного пациента.

У девочек с ВИГГ не отмечалось патогенных и вероятно патогенных ВЗ в генах *FGFR1* и *ANOS1*.

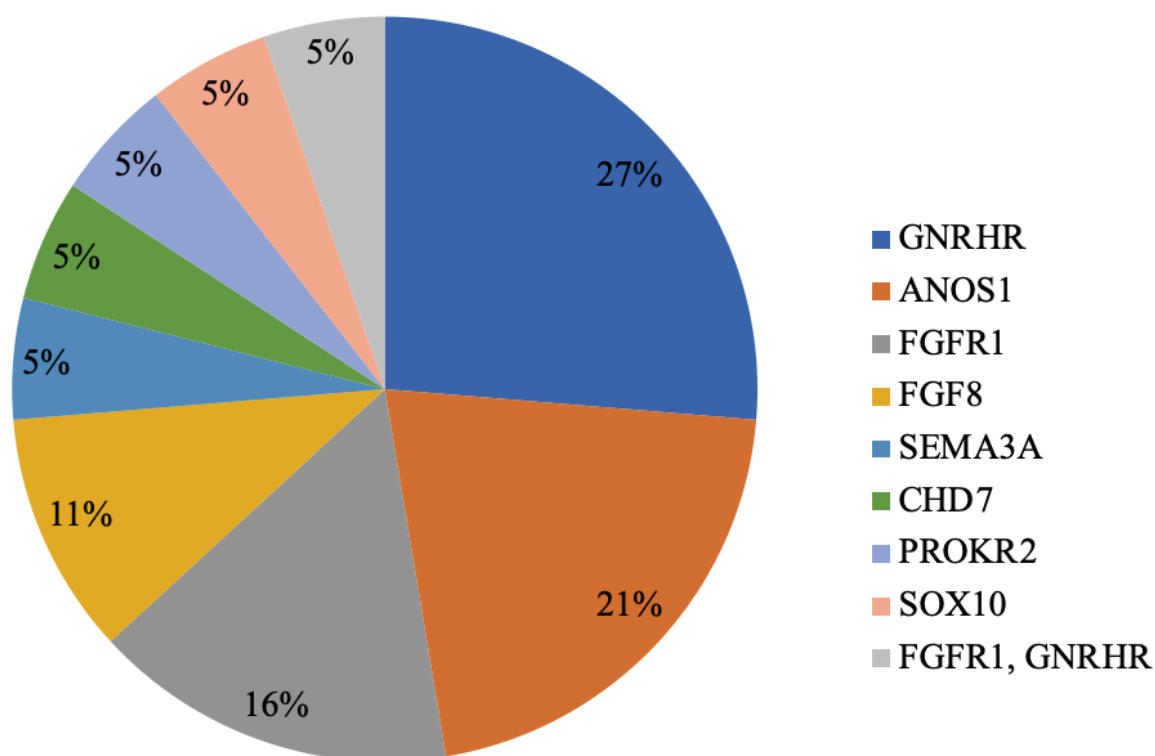


Рисунок 7. Полиморфизм генов с патогенными ВЗ

Нерепродуктивный фенотип отмечался более чем у половины пациентов с патогенными ВЗ (у 10 из 19, 52,6%, 95% ДИ [28,8; 75,5]) Наиболее частыми проявлениями нерепродуктивного фенотипа в данной группе пациентов являлись:

- ихтиоз (n=4),
- патология сердечно-сосудистой системы (n=3),
- пороки развития конечностей (n=2)

У всех пациентов с ВИГГ и ихтиозом были диагностированы протяженные делеции X-хромосомы. У пациента с наиболее протяженной делецией в 3140873

н.п., кроме ВИГГ и ихтиоза, отмечались расстройства поведения и ожирение, а у пациента с наименее протяженной делецией, содержащей 1985276 н.п., других особенностей фенотипа, кроме ихтиоза и гипогонадизма, не отмечалось. Двое других мальчиков являлись сибсами, у которых была диагностирована одна и та же делеция, при этом у старшего брата делеция сопровождалась развитием крипторхизма и микропении, а у младшего отмечалась только гипоплазия яичек.

Пороки развития конечностей (синдактилия и клиндактилия пальцев рук и ног), характерные для ВЗ в гене *FGFR1*, отмечались у 2 из 3 пациентов.

У большинства пациентов с патогенными ВЗ отмечалась полная форма заболевания (у 20 из 23, 86,9%, 95% ДИ [66,4; 97,2]). Неполная форма заболевания имела место у 3 пациентов (13,1% (95% ДИ [2,8; 33,6], при ВЗ в генах *GNRHR*, *SOX10*, *FGF8*).

Ассоциация генотип-фенотип. Вариантные замены неизвестной клинической значимости.

Вариантные замены, неизвестной клинической значимости, отмечались практически у каждого четвертого пациента с ВИГГ (у 18 из 77 пациентов, 23,3%, 95% ДИ [14,5; 34,4]).

У большинства пациентов диагностированы моногенные изменения (у 13 из 18, 72,2%). Среди них наиболее часто встречались гетерозиготные вариантные замены в гене *FGFR1* (n=3): у одного мальчика с микропенией отмечалась полная форма ВИГГ; у другого имели место микропения, тугоухость, расщелина губы и неба в сочетании с реверсивной формой ВИГГ. У девочки с ВЗ в этом гене отмечалась неполная форма заболевания, а из компонентов нерепродуктивного фенотипа – только анозмия.

Гетерозиготные варианты НКЗ в гене *ANOS1* отмечались у 2 пациентов, у одного из которых была диагностирована поясничная дистопия правой почки, характерный компонент нерепродуктивного фенотипа при ВЗ в данном гене, и нормосмия, а у другого – бимануальная синкинезия (непроизвольные движения одной руки при произвольных движениях другой) и анозмия, подтвержденная результатами ольфактометрии. У обоих пациентов отмечалась полная форма ВИГГ.

Моногенные гетерозиготные изменения в генах *CHD7* (n=2), *FGF17* (n=1), *WDR11* (n=1), *MC4R* (n=1) и *MKRN3* (n=1) отмечались еще у шести пациентов. По результатам полноэкзомного секвенирования у двух пациентов с выраженными стигмами дисэмбриогенеза были выявлены гетерозиготные вариантные замены в генах *CBL* и *PAX6*.

Нерепродуктивный фенотип отмечался почти у половины пациентов из данной подгруппы (44,4%, 95% ДИ [21,5; 69,2]). Наиболее часто встречались нарушения слуха (n=3), зрения (n=3) и дефекты средней линии (n=3).

У большинства пациентов с ВЗ неизвестной клинической значимости отмечалась полная форма заболевания (у 15 из 18).

Обонятельная функция и размеры обонятельных луковиц пациентов с ВИГГ

Жалобы на нарушения обоняния предъявляли более трети пациентов (28 из 77, 36,3%, 95% ДИ [25,7; 48,1]). Ольфактометрическое исследование методом Sniffin' Sticks Test проведено 44 пациентам. Результаты ольфактометрического теста не совпали с самостоятельной оценкой обоняния практически у каждого пятого пациента из тех, кому проводилось исследование (9/44, 20,4%, 95% ДИ [9,8%; 35,3%]).

Оценка размеров обонятельных луковиц (ОЛ) посредством магнитно-резонансной томографии проводилась у 34 пациентов с ВИГГ. Гипоплазия или аплазия обонятельных луковиц была обнаружена у 97,1% (33 из 34 пациентов, 95% ДИ [84,6; 99,9]):

- гипоплазия обеих ОЛ отмечалась у 47,1%;
- аплазия обеих ОЛ определялась у 20,7%
- аплазия левой ОЛ при гипоплазии правой ОЛ – у 14,8%;
- гипоплазия левой ОЛ – у 5,8%;
- аплазия правой ОЛ - 2,9%,
- гипоплазия правой ОЛ - 2,9%,
- аплазия правой ОЛ при гипоплазии левой ОЛ - 2,9%,

У большинства пациентов были диагностированы двусторонние изменения ОЛ (85,2%), а наиболее часто, практически у каждого второго пациента, выявлялась двусторонняя гипоплазия размеров ОЛ. Нормальные размеры луковиц отмечались только у 1 пациента. Размеры луковиц у пациентов с полными и неполными формами заболевания достоверно не различались ($p=0,02$ при пороговом p -value после применения поправки Бонферрони = 0,013).

И ольфактометрическое исследование, и оценка обонятельных луковиц были проведены 25 пациентам с ВИГГ (см. табл.2). При одном и том же состоянии обонятельных луковиц обонятельная функция у пациентов различалась: так, двустороннее уменьшение размеров луковиц у 3 пациентов сопровождалось аносмией, у 2 – снижением обонятельной функции (гипосмией), а у 5 не приводило к нарушению обоняния. При аплазии обеих обонятельных луковиц у большинства пациентов по данным ольфактометрии была диагностирована аносмия, однако у одного пациента не было выявлено каких-либо нарушений обонятельной функции.

На рисунках 8 и 9 представлены результаты МРТ исследования обонятельных луковиц у пациентки из группы сравнения и отсутствие обонятельных луковиц у мальчика с синдромом Кальмана.

Таблица 2. Результаты ольфактометрического исследования и данных МРТ

Данные МРТ	Ольфактометрия		
	Аносмия	Гипосмия	Нормосмия
Гипоплазия обеих ОЛ (n=10)	3/25, 12,0% 95% ДИ [2,5; 31,2]	2/25, 8,0% 95% ДИ [1,0; 26,0]	5/25, 20,0% 95% ДИ [6,8; 40,7]
Аплазия обеих ОЛ (n=6)	5/25, 20,0% 95% ДИ [6,8; 40,7]	0/25	1/25, 4,0% 95% ДИ [0,1; 20,3]
Односторонняя гипоплазия ОЛ (n=3)	3/25, 12,0% 95% ДИ [2,5; 31,2]	0/25	0/25
Односторонняя аплазия ОЛ (n=1)	1/25, 4,0% 95% ДИ [0,1; 20,3]	0/25	0/25
Аплазия одной ОЛ при гипоплазии другой ОЛ (n=4)	3/25, 12,0% 95% ДИ [2,5; 31,2]	1/25, 4,0% 95% ДИ [0,1; 20,3]	0/25
Нормальный размер луковиц (n=1)	0/25	0/25	1/25, 4,0% 95% ДИ [0,1; 20,3]

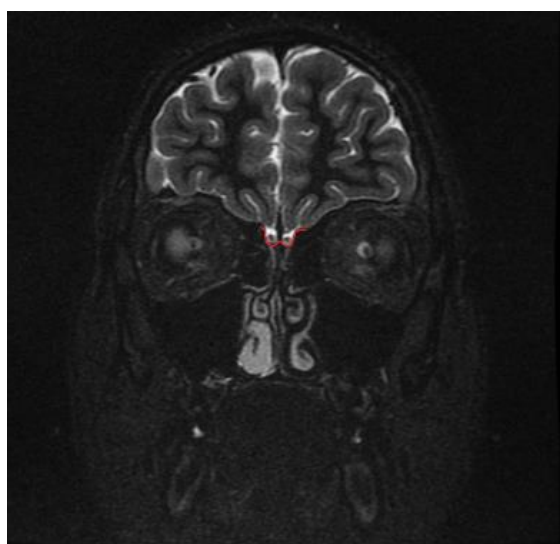


Рисунок 8. Нормальные обонятельные луковицы у девочки из группы сравнения.

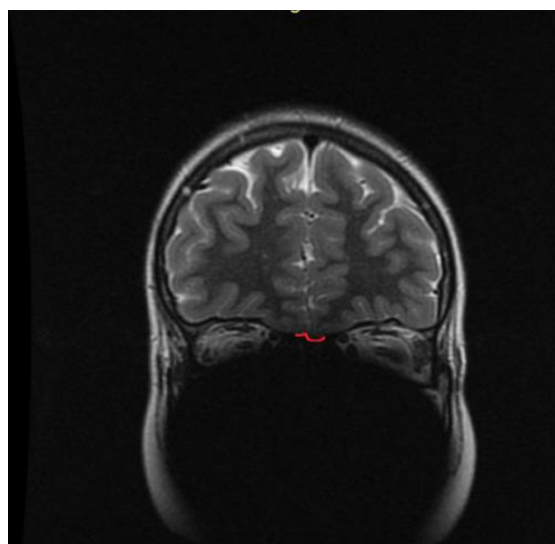


Рисунок 9. Отсутствие обонятельных луковиц у мальчика с синдромом Кальмана.

Корреляционный анализ не установил взаимосвязи между баллами, полученными по результатам Sniffin' Sticks Test и размерами луковиц ($p > 0,05$).

2 фрагмент I этапа исследования включал оценку размеров обонятельных луковиц 20 пациентов с ВИГГ и 16 пациентов из группы сравнения. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, росту и массе тела. Пациенты с ВИГГ имели статистически значимо меньшие размеры всех исследуемых параметров ОЛ (табл.3)

Таблица 3. Размеры луковиц у пациентов с ВИГГ и в группе сравнения

Параметр Me [Q1;Q3], мм		ВИГГ (n=20)	Группа сравнения (n=16)	p
Правая луковица	Высота	1,0 [0,0;1,8]	3,0 [2,5;3,2]	<0,01
	Ширина	0,7 [0,0;1,9]	3,0 [2,0;3,2]	<0,01
Левая луковица	Высота	0,45 [0,0;1,1]	3,0 [2,8;3,2]	<0,01
	Ширина	0,3 [0,0;1,1]	2,5 [2,0;3,0]	<0,01

Скорректированный поправкой Бонферрони P - value =0,001

Применен критерий Манна -Уитни

Инициация пубертата препаратами гонадотропинов у мальчиков с ВИГГ

На II этапе исследования проводилась инициация пубертата гонадотропинами (ХГч и рекомбинантным ФСГ) у 15 мальчиков с полными формами ВИГГ.

У подавляющего большинства подростков (10/15, 66,6%, 95% ДИ [38,3; 88,2%]) на фоне терапии отмечалось прогрессирование полового развития (G): у 7-ми пациентов - со стадии G1 до стадии G2 (увеличение полового члена, отвисание мошонки, изменение структуры мошонки и ее пигментирование), у 3 - до стадии G3 (дальнейшее увеличение и утолщение полового члена). Прогрессия пубархе как минимум на 1 стадию отмечалась у 7/15 мальчиков с ВИГГ (46,6%, 95% ДИ [21,2; 73,4]).

По лабораторным данным на фоне лечения достоверно увеличился уровень тестостерона ($p < 0,001$). Объем яичек, показатели ингибина В, АМГ, костного возраста статистически значимо не изменились (табл. 4).

Нежелательных явлений на фоне терапии не отмечалось.

Таблица 4. Клинико-гормональная характеристика пациентов до и после лечения гонадотропинами

Показатель Me [Q1; Q3]	До лечения (n=15)	Через 9,2 ±3,9 мес лечения (n=15)	Критерий Уилкоксона p-value
SDS роста, SD n=15	-1,0 [-1,9; -0,6]	-0,7 [-2,0; -0,1]	0,046
SDS верхнего сегмента, SD, n=13	-2,4 [-2,6; -1,6]	-2,4 [-3,0; -1,8]	0,441
SDS нижнего сегмента, SD, n=13	-0,1 [-0,9; 1,4]	0,6 [-1,3; 1,7]	0,085
Средний объем яичек по орхидометру Прадер, мл, n=15	1,0 [1,0; 2,0]	3,0 [2,0; 4,0]	0,043
Средний объем яичек по УЗИ, мл, n=10	0,7 [0,5; 0,9]	0,9 [0,5; 1,3]	0,202
Тестостерон, нмоль/л, n=15	0,5 [0,4; 0,6]	7,0 [0,6; 10,0]	0,001
Ингибин В, нг/мл, n=15	23,6 [15,3; 72,0]	34,3 [24,5; 92,5]	0,133
АМГ, нг/мл n=13	18,3 [13,0; 43,5]	25,1 [5,2; 33,1]	0,637
Костный возраст, год n=15	12,5 [13,5; 13,5]	13,5 [13,5; 14,0]	0,178

Скорректированный поправкой Бонферони p-value = 0,005

Таким образом, на фоне комбинированной терапии гонадотропинами удалось добиться выраженной андрогенизации (у большинства мальчиков отмечались изменения со стороны мошонки и полового члена - прогрессия полового развития G как минимум на одну стадию) и статистически значимого повышения уровня тестостерона, однако не наблюдалось увеличения объема яичек и изменения уровней ингибина В и АМГ, что, возможно, объясняется отсутствием прайминга препаратами рФСГ, низкой эффективностью терапии у пациентов с полными формами гипогонадизма, недостаточной продолжительностью комбинированной терапии и/или недостаточно высокими дозами получаемых препаратов.

Выводы

1. У детей с врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом в 80,5% (95% ДИ [69,9; 88,6]) случаев развивается полная форма заболевания, в 15,5% (95% ДИ [8,3; 25,6]) – неполная форма, в 3,9% (95% ДИ [0,8; 10,9]) – реверсивная форма. У девочек неполная форма заболевания встречается достоверно чаще, чем у мальчиков.

Крипторхизм у мальчиков с ВИГГ встречается в 38,7% (95% ДИ [26,6; 51,9]), из них в 75% - двусторонний (95% ДИ [53,2; 92,0]). Микропения имеет место

- у трети пациентов - 32,2% (95% ДИ [20,9; 45,3]). Сочетание двустороннего крипторхизма и микропении отмечается у 12,9% (95% ДИ [5,7; 23,8]), гипоспадия - у 3,2% мальчиков с ВИГГ.
2. Нерепродуктивный фенотип у детей с ВИГГ имеется у 38,9% пациентов (95% ДИ [28,0; 57,7]): чаще всего это нарушения слуха - 20,0% (95% ДИ [7,7; 38,5]), патология сердечно-сосудистой системы – 16,6% (95% ДИ [5,6; 34,7]) и дефекты средней линии - 16,6% (95% ДИ [5,6; 34,7]), реже – ихтиоз, синдромальная патология (CHARGE-синдром, синдром Ваарденбурга), пороки развития почек, конечностей и зубов.
 3. В 57% (95% ДИ [45,3; 68,3]) случаев у детей с ВИГГ выявлены вариантные замены в генах, ассоциированных с развитием заболевания. Патогенные и вероятно патогенные молекулярно-генетические изменения имелись у 31% детей (95% ДИ [19,9; 41,3]). Чаще всего патогенные вариантные замены встречались в генах *GNRHR* (26,3%, 95% ДИ [9,2; 51,2]), *ANOS1* (21,0%, 95% ДИ [6,1; 45,6]) и *FGFR1* (15,8%, 95% ДИ [3,3; 39,6]), реже в генах *FGF8*, *SEMA3A*, *CHD7*, *PROKR2*, *SOX10*. У девочек самыми частыми патогенными вариантами, приводящими к развитию заболевания, являлись изменения в гене *GNRHR* (50%, 95% ДИ [6,7; 93,2]).
 4. Жалобы на нарушения обоняния имелись у 36,3% (95% ДИ [25,7; 48,1]) детей с ВИГГ. Результаты ольфактометрического теста совпадают с жалобами на нарушения обоняния в 79,6% случаев 95% ДИ [64,7%; 90,2%]). Гипоплазия или аплазия обонятельных луковиц по данным МРТ является диагностическим признаком ВИГГ и обнаруживается у 97,1% (95% ДИ [84,6; 99,9]) пациентов. Размеры обонятельных луковиц не ассоциированы с формой ВИГГ.
 1. Терапия препаратами ХГч и рФСГ в качестве инициации пубертата привела к прогрессии полового развития у 66,6% мальчиков (95% ДИ [38,3; 88,2%]) и достоверному повышению уровня тестостерона ($p < 0,001$).

Практические рекомендации

1. При сочетании ВИГГ с ихтиозом рекомендовано проводить хромосомный микроматричный анализ для диагностики протяженных делеций X-хромосомы.
2. С целью оценки обонятельной функции пациентам с ВИГГ рекомендовано проводить ольфактометрическое исследование вне зависимости от наличия жалоб на нарушения обоняния.
3. Магнитно-резонансная томография позволяет диагностировать одно- или двустороннее снижение размеров обонятельных луковиц вплоть до их полной аплазии.
4. Всем мальчикам с ВИГГ на фоне терапии эфирами тестостерона рекомендовано контролировать уровень ЛГ и оценивать объем яичек. При увеличении тестикул и/или повышении ЛГ рекомендована отмена препаратов тестостерона с целью своевременной диагностики реверсивной формы заболевания.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Кокорева К.Д.**, Чугунов И.С., Карева М.А., Безлепкина О.Б. Инициация пубертата гонадотропинами у мальчиков с врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом. Проблемы Эндокринологии. 2023; 69(1): с.59-67.
2. **Кокорева К.Д.**, Чугунов И.С., Владимирова В.П, Богданов В., Иванникова Т.Е., Безлепкина О.Б. Особенности обоняния и размеры обонятельных луковиц при синдроме Кальмана. Проблемы эндокринологии. 2023; 69(2): с.67-74
3. **Кокорева К.Д.**, Чугунов И.С., Безлепкина О.Б. Врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм: клинический и молекулярно-генетический полиморфизм. Проблемы Эндокринологии. 2021; 67(4): с.46-56.
4. Бржезинская Л.Б., **Кокорева К.Д.**, Латышев О.Ю., Окминян Г.Ф., Киселева Е.В. Касаткина Э.П., Самсонова Л.Н. Новые технологии в лечении гипогонадотропного гипогонадизма в педиатрической практике. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019; 8(4): с.67-71.
5. Латышев О.Ю., Киселева Е.В., Окминян Г.Ф., **Кокорева К.Д.**, Касаткина Э.П., Самсонова Л.Н. Современные тенденции в терапии врожденного гипогонадотропного гипогонадизма у мальчиков: анализ серии клинических случаев. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2020; 9(2): с.80-85.
6. Каболова К.Л., **Кокорева К.Д.**, Окминян Г.Ф., Касаткина Э.П. Задержка полового созревания у девочек: этиологическая структура заболевания. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2020; 9(3): с.72–74.
7. **Kristina Kokoreva**, Igor Chugunov, Natalia Kalinchenko, Oleg Latyshev, Lyubov Samsonova, Olga Bezlepkina. Congenital hypogonadotropic hypogonadism associated with X-linked ichthyosis due to X-chromosome microdeletion identified by chromosomal microarray. *Horm Res Paediatr* 2021;94(suppl 1):P2-364, page 360.
8. **Kristina Kokoreva**, Igor Chugunov, Olga Bezlepkina. Olfactory bulbs and genetic defects in adolescents with Kallmann syndrome and normosmic hypogonadotropic hypogonadism. *Horm Res Paediatr* 2023;96(suppl 4): P2-276, page 593.
9. **Kristina Kokoreva**, Oleg Latyshev, Goar Okminyan, Elena Kiseleva, Lyubov Samsonova, Elvira Kasatkina, Lyubov Brzhezinskaia. Combination therapy of hypogonadotropic hypogonadism with rFSH and hCG – case report. *Horm Res Paediatr* 2021;94(suppl 1):P2-431, page 393.
10. **Kristina Kokoreva**, Oleg Latyshev, Lyubov Samsonova, Elena Kiseleva, Goar Okminyan, Elvira Kasatkina, Lyubov Brzhezinskaia. Combination therapy of hypogonadotropic hypogonadism in boys with rFSH and hCG – case reports analyses. *Horm Res Paediatr* 2021;94(suppl 1):P2-440, page 397.
11. **Кокорева К.Д.**, Чугунов И.С., Безлепкина О.Б. Особенности течения гипогонадотропного гипогонадизма у подростка. Сборник тезисов III конференции по орфанным и детским эндокринным заболеваниям: «Молекулярно-генетические исследования в практике детского эндокринолога», 28–29 марта 2023 года, с. 50.
12. **Кокорева К.Д.**, Чугунов И.С., Калинин Н.Ю., Латышев О.Ю., Самсонова Л.Н., Безлепкина О.Б. X-сцепленный ихтиоз в сочетании с синдромом Кальмана

в составе синдрома генных последовательностей. Сборник тезисов II конференции по орфанным и детским эндокринным заболеваниям с международным участием «Персонализированный подход в детской эндокринологии», 29-30 марта 2022, с. 44.

13. **Кокорева К.Д.**, Чугунов И.С., Попов С.В., Волчков П.Ю., Безлепкина О.Б. Случай поздней диагностики синдрома Кальмана. Сборник тезисов I конференции по орфанным и детским эндокринным заболеваниям с международным участием «Персонализированный подход в детской эндокринологии», 29-30 марта 2022, с. 45.

14. Латышев О.Ю., **Кокорева К.Д.**, Окминян Г.Ф., Киселева Е.В., Самсонова Л.Н. Анализ комбинированной терапии рекомбинантным фолликулостимулирующим гормоном и хорионическим гонадотропином у мальчиков с гипогонадотропным гипогонадизмом: серия клинических случаев. Сборник тезисов IV (XXVII) Национального конгресса эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии», 22–25 сентября 2021 года. М., 2021, с. 233.

15. **Кокорева К.Д.** Комбинированная заместительная гормональная терапия рекомбинантным фолликулостимулирующим и хорионическим гонадотропином у мальчиков с гипогонадотропным гипогонадизмом: клинические случаи. Сборник тезисов XI конференции молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное»; М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 2019, с.156 -157.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон

ВИГГ – врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм

СК – синдром Кальмана

НВИГГ – нормосмический врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОЛ – обонятельная луковица

УЗИ – ультразвуковое исследование

ВЗ – вариантная замена

АР – аутосомно-рецессивный

НКЗ – неизвестной клинической значимости

ЛГ – лютеинизирующий гормон

рФСГ – рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон

ХГч – хорионический гонадотропин человека

АМГ – антимюллеров гормон

ССС-сердечно-сосудистая система

SDS – число стандартных отклонений от среднего

ДИ – доверительный интервал

ХМА – хромосомный микроматричный анализ

Н.п. – нуклеотидная последовательность