

УДК 616.43/-45-053.2(07)

DOI: <http://doi.org/10.30978/CEES-2021-4-53>

Вроджений гіпоталамічний гіпогонадізм — синдром Каллмана у хлопчиків

Клінічні випадки



Є. В. Глоба¹, Н. Б. Зелінська¹, В. А. Єнговатова²,
О. А. Хорошая³, Н. Л. Погадаєва³, І. О. Перетятко⁴

¹Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

²Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня № 9» Дніпровської міської ради, Дніпро

³НДСЛ «ОХМАТДИТ», Київ

⁴Товариство з обмеженою відповідальністю «Смарт Медікал Центр», Київ

Вроджений центральний (гіпоталамічний) гіпогонадізм (ЦГ) характеризується затримкою або відсутністю статевого розвитку та безпліддям, пов'язаним з невідповідно низьким вмістом гонадотропінів: фолікулостимулювального гормона (ФСГ), лютеїнізувального гормона (ЛГ) і статевих стероїдів (тестостерону або естрадіолу) за відсутності анатомічних або функціональних відхилень у гіпоталамо-гіпофізарно-гонадній осі [1—3]. ЦГ є рідкісним захворюванням: трапляється з частотою 1 випадок на 8000 у жінок та 1 випадок на 4000 у чоловіків [4]. У 60 % випадків ЦГ спричинений синдромом Каллмана (СК) [3] — хворобою, за якої гіпогонадотропний гіпогонадізм (ГГ) поєднується з порушенням нюху (гіпосмія або аносмія). Клінічними виявами цього синдрому, що може спостерігатися в осіб обох статей, є двобічний крипторхізм у хлопчиків, агенезія нирок, кольорова сліпота, птоз, розщеплення губи або піднебіння, аномальні рухи очей, зниження слуху, бімануальний синкінез, порушення розвитку зубів та безпліддя [5]. СК уражає близько 1 з 8000 чоловіків і 1 з 40—70 тис. жінок [6—8].

Нормальний нюх має місце у 40—45 % пацієнтів із ЦГ (нормосмічний ідіопатичний центральний гіпогонадізм або нормосмічний ГГ) [3].

Розрізняють вроджений ГГ, який характеризується дефіцитом секреції або дії гонадотропін-релізінг гормона (ГнРГ), та набутий, спричинений патологічними чинниками, що призводять до перманентного гіпогонадізму, який зазвичай супроводжується й іншими гормональними порушеннями функції аденогіпофіза. Такими чинниками є деструктивні та інфільтративні захворювання гіпоталамуса або гіпофіза (аденоми, краніофарингеоми), саркоїдоз, гемохроматоз, гістоцитоз, вплив деяких препаратів, хірургічні втручання на гіпофізі, променева терапія тощо [9].

Більшість випадків СК діагностують у період статевого дозрівання за відсутності статевого розвитку, але його також можна запідозрити у хлопчиків ще в ранньому дитячому віці за наявності мікроорхідізму (об'єм яєчок — 1-2 мл), крипторхізму та/або мікропенії.

Основними клінічними ознаками СК є відсутність повного спонтанного статевого дозрівання та част-

©Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія

© Глоба Євгенія Вікторівна, к. мед. н., ст. наук. співроб., пров. наук. співроб. відділу дитячої ендокринології УНПЦ ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А. E-mail: ie.globa@i.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7885-8195>; ©Зелінська Наталія Борисівна, д. мед. н., професор, ст. наук. співроб., зав. відділу дитячої ендокринології УНПЦ ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А. Тел. (044) 254-34-68. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9000-8940>; ©В. А. Єнговатова, зав. відділу дитячої ендокринології. Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня № 9» Дніпровської міської ради. м. Дніпро, пр. Мануйлівський, 29; ©О. А. Хорошая, лікар-ендокринолог НДСЛ «ОХМАТДИТ». м. Київ, вул. Чорновола, 28/1; ©Н. Л. Погадаєва, к. мед. н, зав. відділу дитячої ендокринології, НДСЛ «ОХМАТДИТ». м. Київ, вул. Чорновола, 28/1; ©І. О. Перетятко, лікар-інтерн, Товариство з обмеженою відповідальністю «Смарт Медікал Центр». м. Київ, вул. Джона Маккейна, 7-Б.

кове або повне порушення нюху (аносмія/гіпосмія) [10—13]. Підлітки і дорослі чоловіки з цим синдромом мають розлади сну, еректильну дисфункцію, зниження лібідо та безпліддя [14].

Перший ген (*ANOS1*), ідентифікований як відповідальний за розвиток СК, локалізований у дистальній частині X-хромосоми (Хр22.3). *ANOS1* (стара назва — *KAL1*), кодує Anosmin1, позаклітинний білок, що зумовлює клітинну адгезію і відіграє провідну роль у процесі міграції нюхових нейронів і нейронів ГнРГ [15]. СК, спричинений мутаціями в гені рецептора фактора росту фібробластів-1 (Fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1)), зазвичай передається автосомно-домінантно і може асоціюватися з порушенням морфогенезу нюхових цибулин та розвитком ГГ, а також з м'язово-скелетними і черепно-лицьовими аномаліями (вовчою пащею, агенезією зубів, енцефалокраніокутанним ліпоматозом), синдромами Хартсфілда, Джексона—Вайсса, Пфайффера, остеоглофонічною дисплазією і тригоноцефалією [16].

До генів, мутації в яких призводять до появи ЦГ або СК, належать *KAL 1-5*, *GNRH1*, *GNRHR*, *CHD7*, *KISS1*, *KISS1R*, *LEP*, *LEPR*, *TAC3*, *TACR3*, *PCSK1*, *WDR11* [17], а також недавно відкриті *SEMA3F* та *PLXNA3* [18]. Ці гени регулюють синтез білків, які беруть участь у розвитку та міграції нейронів, в яких міститься ГнРГ (*KAL 1-5*, *CHD7*, *SEMA3F*, *PLXNA3*), регулюють секрецію ГнРГ (*KISS1*, *KISS1R*, *LEP*, *LEPR*, *PCSK1*, *TAC3*, *TACR3*) або його дію (*GNRH1*, *GNRHR*) [1].

Для діагностики СК використовують загальноклінічне (зокрема оцінку статевого розвитку за Таннером) [19], гормональне, інструментальне та генетичне обстеження. У пацієнтів із СК можуть бути низькі та нормальні рівні базальних ЛГ і ФСГ, тому обов'язково проводять стимуляційну пробу з аналогом ГнРГ — триптореліном у дозі 0,1 мг, яка дає змогу оцінити функціональний стан гіпоталамуса та гіпофіза [20].

Тест стимуляції з людським хоріонічним гонадотропіном (лХГ) застосовують протягом багатьох років насамперед для з'ясування гормональної спроможності яєчок, що у сумнівних випадках опосередковано свідчить про її наявність, а також для дослідження дефектів біосинтезу тестостерону та його дії. Тест ґрунтується на здатності лХГ шляхом стимулювання рецептора ЛГ збільшувати синтез андрогенів у клітинах Лейдига. Нормальна відповідь клітин Лейдига у відповідь на лХГ залежить від попереднього впливу або «праймінгу» гонадотропінів. За

дефіциту гонадотропінів, характерного для пацієнтів з ЦГ/СК, це призведе до слабкої відповіді тестостерону на стимуляцію лХГ, як і під час стимуляційної проби з ГнРГ. Таким чином, тест з лХГ використовують також для диференційної діагностики пацієнтів із ЦГ/СК та конституційною затримкою пубертату [21]. Існують різні модифікації проведення тесту з лХГ: від короткої (3-денної) проби до тесту з уведенням хГЛ на 1, 3, 4, 8, 11, 15, 19-й день [21].

Запропонована індукція пубертату з використанням гонадотропінів для лікування пацієнтів з ЦГ через потенційні переваги для хлопчиків з ЦГ/СК порівняно із застосуванням лише препаратів тестостерону [22, 23], оскільки замісна терапія зазначеними гормонами спричиняє лише андрогенізацію, тоді як лікування лХГ і рекомбінантним людським ФСГ (р-лФСГ) призводить до збільшення розмірів яєчок, корекції крипторхізму та мікропенії, підвищення рівня інгібіну В (останнє свідчить про проліферацію попередньо незрілих клітин Сертолі) та стимуляції сперматогенезу у хлопчиків підліткового віку [23, 24] з потенційним поліпшенням майбутньої сексуальної і репродуктивної функцій [25]. Використовують різні протоколи лікування ЦГ/СК, зокрема проведення попереднього ФСГ-праймінгу (монотерапія р-лФСГ) з подальшою комбінованою терапією р-лФСГ і лХГ, монотерапію лХГ, комбіновану терапію р-лФСГ і лХГ тощо. В подальшому також використовують допоміжні репродуктивні технології, а саме, екстракорпоральне запліднення, інтрацитоплазматичну ін'єкцію сперми (ICSI) та мікродисекцію з екстракцією сперматозоїдів яєчок (мікро-TESE). Порівняно з іншими хірургічними методами вилучення сперми мікро-TESE довів перевагу у пацієнтів з необструктивною азооспермією (наприклад, із синдромом Клайнфельтера), що також можна розглянути у чоловіків з ЦГ/СК, у яких лікування гонадотропінами не спричинило появи сперми в еякуляті [26].

З огляду на рідкісність ізольованого ЦГ/СК, труднощі діагностики та вибору тактики лікування це захворювання становить значний інтерес для дитячих ендокринологів, генетиків, урологів та репродуктологів.

КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ

Пацієнт 1 — хлопчик віком 16,3 року. Народився з нормальними для гестаційного віку масою тіла (3450 г) і зростом (53 см) на 40-му гестаційному тижні, від вагітності з нормальним перебігом.

Таблиця 1

Об'єм яєчок за даними УЗД калитки на різних етапах лікування

Етап дослідження	Об'єм правого яєчка, см ³	Об'єм лівого яєчка, см ³
До лікування	0,59	0,59
1-й етап: лХГ по 750 МО двічі на тиждень № 10	0,45	0,45
2-й етап: р-лФСГ* по 75—150 МО тричі на тиждень протягом 1 міс	0,8	0,95
3-й етап: суміш ефірів тестостерону тривалої дії по 250 мг в ампулі, 1/4—1/3 ампули внутрішньом'язово кожних 30 днів, тестостерон трансдермальний по 2,5 г двічі на тиждень протягом 5 міс	0,6	0,76

Примітка. *р-лФСГ — рекомбінантний людський ФСГ, фолітропін-α.

Подальший фізичний розвиток — без відхилень від норми. З приводу хронічних захворювань не спостерігався.

У віці 16 років під час обстеження комісією військового комісаріату виявлено затримку статевого розвитку, мікрогеніталізм. Пацієнта вперше направлено до ендокринолога.

При зверненні — скарги на затримку статевого розвитку. Спадковість не обтяжена, травми та операції заперечує. Зріст 169 см (–0,5 SD), маса тіла — 44 кг, індекс маси тіла (ІМТ) — 15,4 кг/м² (< 3-го перцентилля), статура астенична, пропорційна. Статевий розвиток за Таннером III ст. (F₁Ax₂P₂OЯ₄ДП₃).

Загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові — без патології. Кістковий вік за результатом рентгенограми кистей — 13 років. Ультразвукове дослідження (УЗД) калитки: гіпоплазія яєчок (табл. 1). Результати гормонального обстеження: тиреотроп-

ний гормон (ТТГ), вільний тироксин (вТ4), вільний трийодтиронін (вТ3) — у межах норми, базальний рівень ФСГ — 1,08 ОД/л (норма — 12,5 ОД/л), ЛГ — 0,48 ОД/л (норма — 1,5—9,0 ОД/л). Проведено пробу з лХГ (у дозі 1500 МО упродовж 3 днів, з дослідженням рівня вільного тестостерону через 24 год після останньої ін'єкції). Вміст вільного тестостерону не збільшився, що не відповідає адекватній відповіді на введення препарату (табл. 2). Ендокринологом за місцем проживання рекомендована консультація у медико-генетичному центрі та лікування препаратами лХГ у дозі 750 МО № 10 протягом 5 тижнів з контролем УЗД калитки через 6 міс. Висновок лікаря-генетика: каріотип 46 XY.

Через 3 міс підлітка оглянув ендокринолог в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. Пацієнт повідомив про зниження нюху на тонкі запахи. Фізичний та стате-

Таблиця 2

Динаміка рівня тестостерону в крові за різних методів лікування

Проба/лікування, тривалість	Тестостерон загальний, нмоль/л (норма — 4,1—32,9 нмоль/л)		Тестостерон вільний, пг/мл (норма — 1,4—48,2 пг/мл)	
	До проби/лікування	Після проби/лікування	До проби/лікування	Після проби/лікування
Проба з лХГ по 1500 МО, 3 дні	2,01	—	1,1	0,95
Проба з лХГ 5000 МО, 3 дні	0,72	0,9	1,36	1,62
Тривала проба з лХГ: введення лХГ по 1500 МО на 8, 11 і 15-ту добу з визначенням рівня тестостерону через 24 год після кожного введення		9-та доба — 0,91 12-та доба — 1,69 16-та доба — 3,94 19-та доба — 2,17		9-та доба — 1,73 12-та доба — 1,92 16-та доба — 2,75 19-та доба — 1,92
р-лФСГ по 75 ОД тричі на тиждень, 2 тиж		0,57		1,11
р-лФСГ по 150 ОД тричі на тиждень, 2 тиж		0,48		1,33
СЕТ 250 мг — 1/4—1/3 ампули внутрішньом'язово кожних 30 днів + ТТ у дозі 2,5 г двічі на тиждень, 5 міс		7,15		4,14

вий розвиток — без змін. Після лікування препаратами ЛХГ збільшення яєчок у розмірах не відбулось (див. табл. 1). За даними УЗД органів черевної порожнини діагностовано кісти правої нирки, сольовий діатез. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) гіпофіза з контрастуванням виявила наявність гіпоплазії нюхових цибулин.

Проведено пробу з триптореліном у дозі 0,1 мг: до проби ЛГ — 0,15 ОД/л, ФСГ — 0,7 ОД/л, після проби через 4 год максимальний викид ФСГ становив 3,13 ОД/л, ЛГ — 0,66 ОД/л, антимюллерів гормон (АМГ) — 12,1 нг/мл (норма — 4,6—6,0 нг/мл), інгібін В — 18,7 пг/мл (норма — 4,0—352,0 пг/мл). За результатами обстеження встановлено попередній діагноз: Гіпогонадотропний гіпогонадизм. Синдром Каллмана?

У зв'язку з підозрою на СК пацієнта направлено на генетичне дослідження (tNGS hypogonadotropic panel), яке підтвердило наявність гемізіготної патогенної мутації *ANOS1* p.Gln586.

Для з'ясування подальшої тактики лікування проведено 3-денну пробу з ЛХГ у дозі 5000 ОД/добу, яка не продемонструвала переконливого збільшення рівня вільного тестостерону в крові (див. табл. 2), тому проведено тривалу пробу з ЛХГ у дозі 1500 МО. Пробу було припинено на 15-ту добу у зв'язку з отриманням позитивного результату (збільшення вдвічі вмісту загального тестостерону на 12-ту добу і рівня вільного тестостерону — на 16-ту добу), але, за даними УЗД, розмір яєчок не збільшився. Надалі спостерігали зниження показників вільного і загального тестостерону на 19-ту добу до показників, нижчих за норму.

У зв'язку з відсутністю реакції на ЛХГ хворому було проведено лікування р-ЛФСГ у початковій дозі 75 ОД внутрішньом'язово (в/м) тричі на тиждень протягом 2 тиж, потім — 150 ОД тричі на тиждень протягом 2 тиж. За даними УЗД, розмір яєчок збільшився (див. табл. 1), але рівень інгібіну В залишився на нижній межі норми (62,7 пг/мл (норма — 50—475 пг/мл)), а вміст загального і вільного тестостерону не збільшився (див. табл. 2). Через 1 міс після лікування р-ЛФСГ відзначено позитивну динаміку статевого розвитку: $F_{1-2}Ax_2P_2OЯ_6ДП_{4,5}$ за Таннером.

З огляду на низьку ефективність препаратів ЛХГ і р-ЛФСГ, пацієнту призначено лікування препаратом суміші ефірів тестостерону тривалої дії по 250 мг в ампулі (СЕТ) у початковій дозі ¼ ампули 1 раз на 30 днів одночасно з трансдермальною формою тестостерону (ТТ) у дозі 2,5 г двічі на тиж-

день під контролем рівня тестостерону в крові кожних 30 днів.

Під час останнього звернення у віці 17,9 року загальний стан дитини задовільний. Зріст — 174,5 см (норма), маса тіла — 49,5 кг, ІМТ — 16,3 кг/м² (< 3-го перцентиля). Статевий розвиток за Таннером — II—III ст. ($F_2Ax_2P_3OЯ_4sin_5$ ДП₆). Отримує замісну терапію СЕТ 250 мг по 1/3 ампули 1 раз на місяць, а також ТТ у дозі 2,5 г двічі на тиждень. На тлі цієї терапії відбулася нормалізація рівня загального і вільного тестостерону відповідно до вікових нормативів (див. табл. 2), але очікувано на тлі замісної терапії тестостероном через 5 міс лікування відзначено зменшення об'єму яєчок за даними УЗД калитки (див. табл. 1), а також значне зниження вмісту в крові інгібіну В до 6,9 пг/мл (норма — 50—475 пг/мл) зі збереженням нормального рівня АМГ — 15,25 нг/мл (норма — 2,61—75,90 нг/мл).

За даними денситометрії, сумарний показник Z-score становив менше референсної норми апарата (> -4), що свідчить про значний остеопороз.

Пацієнт 2 — хлопчик віком 14,8 року, який народився з нормальною масою тіла та зростом для 39-го гестаційного тижня від вагітності з нормальним перебігом. Зростав та розвивався відповідно до вікових нормативів.

У віці 6 років уперше звернувся до ендокринолога за місцем проживання зі скаргами на затримку статевого розвитку і наявність двобічного пахового крипторхізму. Не обстежений, лікування не призначено.

У віці 13 років 8 міс консультований ендокринологом повторно. Загальний клінічний огляд — без особливостей. Зріст — 152 см (норма), маса тіла — 36,5 кг, ІМТ — 15,5 кг/м² (норма для статі та віку). Встановлено попередній діагноз: двобічний паховий крипторхізм.

За даними гормонального обстеження: тестостерон загальний — 0,24 нг/мл (норма — 0,24—7,50 нг/мл), ЛГ — 0,14 ОД/л (норма — 0,3—4,4 ОД/л), ФСГ — 0,4 ОД/л (норма — 0,44—6,0 ОД/л).

УЗД калитки: ознаки двобічного пахового крипторхізму та гіпоплазії яєчок. Призначено лікування ЛХГ по 1500 МО внутрішньом'язово двічі на тиждень № 10. Після курсу лікування спостерігали опущення яєчок у калитку.

У віці 14 років оглянутий дитячим ендокринологом в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. Пацієнту вперше про-

ведено пробу з ГнРГ (триптореліном) у дозі 0,1 мг: до проби ЛГ — 0,22 ОД/л, ФСГ — 0,4 ОД/л, після проби максимальний викид — через 60 хв: ФСГ — 4,28 ОД/л, ЛГ — 0,84 ОД/л.

У двоюрідного брата пацієнта (по лінії матері) встановлено діагноз ГГ. Пацієнт повідомив про нормальний нюх.

За результатами МРТ головного мозку об'ємно-вогнищевих змін не виявлено, але діагностовано гіпоплазію гіпофіза. Пацієнту встановлено діагноз ГГ і призначено терапію ЛХГ по 750 МО двічі на тиждень № 10, надалі — по 1500 МО двічі на тиждень тривало.

У зв'язку з підозрою на СК проведено генетичне дослідження (tNGS hypogonadotropic panel), яке підтвердило гемізіготну патогенну мутацію *ANOS1 p.Gln57*, а також виявило носійство гена у рідної сестри та матері.

На момент звернення у віці 14 років 8 міс загальний стан дитини задовільний. Зріст — 158 см (–1SD), маса тіла — 42,5 кг, ІМТ — 17,2 кг/м² (<15-го перцентиля). Статевий розвиток відповідає II стадії за Таннером (F₁Ax₁P₂OЯ₅ДП_{6,5}). Отримує замісну терапію ЛХГ по 1500 МО двічі на тиждень. Протягом останнього місяця відзначено збільшення грудних залоз.

Проведено лабораторне та інструментальне дослідження. Біохімічні показники крові, загальний аналіз крові — без патологічних відхилень. За даними гормонального обстеження, ЛГ < 0,1 ОД/л (норма — 1,3—9,8 ОД/л), ФСГ — < 0,1 ОД/л (норма — 1,5—12,9 ОД/л), естрадіол — 12,25 пг/мл (норма — 11,3—43,2 пг/мл), тестостерон вільний — 5,89 пг/мл (норма — 2,89—20,38 пг/мл), інгібін В — 89,97 пг/мл (норма — 4,0—352 пг/мл), АМГ — 30,4 нг/мл (норма — 1,43—11,6 нг/мл).

УЗД органів черевної порожнини та щитоподібної залози: без патології. За даними УЗД калитки, яєчка, до лікування розташовані в пахових каналах, опустилися в калитку.

За даними денситометрії, сумарний показник Z-score становив –3,6, що свідчить про наявність остеопорозу.

Пацієнт проконсультований офтальмологом. Установлено діагноз: гіперметропічний астигматизм обох очей.

За повідомленням батьків пацієнта, дитина мала гіпосмію.

У зв'язку з появою гінекомастії хворому зменшена доза ЛХГ до 1000 ОД двічі на тиждень та при-

значено СЕТ 250 мг у дозі ¼ ампули 1 раз на місяць, під контролем рівня тестостерону, естрадіолу. З огляду на наявність остеопорозу призначено препарати вітаміну D з контролем вмісту 25(OH) вітаміну D через 3 міс і проведення денситометрії через 6 міс.

Пацієнт 3 — хлопчик, двоюрідний брат пацієнта 2. Народився з нормальною масою тіла та зростом для 39-го гестаційного тижня від вагітності з нормальним перебігом. У віці 1 року встановлено діагноз правобічного пахового крипторхізму. Подальше обстеження і лікування не призначали.

У віці 2 років у зв'язку зі скаргами на мікропенію та гіпоплазію яєчок обстежений генетиком (визначено каріотип 46 XY). У віці 5 років консультований хірургом. Установлено діагноз: правобічний паховий крипторхізм, гіпоплазія правого яєчка. Виконано планове оперативне лікування з низведення правого яєчка в калитку. У віці 9 років у зв'язку із лівобічним паховим крипторхізмом проведено низведення лівого яєчка в калитку. Після виконання обох операцій протягом року яєчка повернулися в пахові канали.

У віці 14 років 9 міс оглянутий дитячим ендокринологом в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. З анамнезу відомо, що його двоюрідний брат (П2) має гемізіготну мутацію *ANOS1 p.Gln57* (рис. 1).

За результатами фізикального обстеження: зріст — 171,2 см (норма), маса тіла — 61 кг, ІМТ — 20,8 кг/м² (< 50-го перцентиля). Статевий розвиток за Таннером — F₁Ax₁P₁OЯ_{3,5}ДП₃. Пацієнту вперше проведено пробу з триптореліном у дозі 0,1 мг: до проби ФСГ — 0,33 ОД/л (норма — 0,44—6,0 ОД/л), ЛГ — 0,06 ОД/л (норма — 0,3—4,4 ОД/л), після проби через 2 год максимальний викид: ФСГ — 4,46 ОД/л, ЛГ — 0,51 ОД/л. Рівень АМГ — 17,23 нг/мл (норма

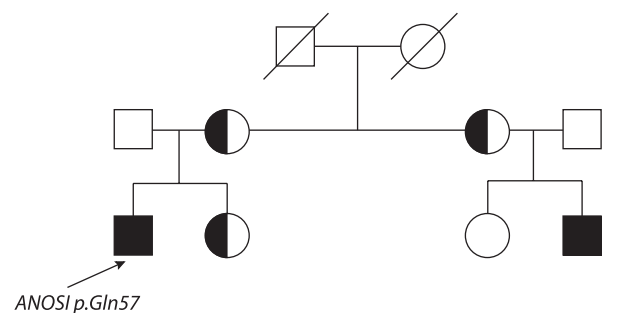


Рис. 1. Генеалогічне дерево пацієнтів 2 і 3

Об'єм яєчок за даними УЗД калитки на різних етапах лікування

Етап дослідження	Праве яєчко		Ліве яєчко	
	Об'єм, см ³	Розташування	Об'єм, см ³	Розташування
До лікування	0,54	У нижній третині пахового каналу	0,36	На вході до пахового каналу
лХГ у дозі 1500 МО двічі на тиждень; через 1 міс	0,73	У калитці	0,68	У середній третині пахового каналу
через 1 рік	1,03	У калитці	0,67	У калитці
через 1,5 року	1,48	У калитці	0,92	У калитці
через 2 роки	2,92	У калитці	0,97	У калитці

— 4,95—144,98 нг/мл), інгібін В — 55,6 пг/мл (норма — 50—475 пг/мл).

За даними УЗД калитки (табл. 3) виявлено ознаки двобічного пахового крипторхізму та гіпоплазії обох яєчок. Пацієнту встановлено діагноз: ГГ, двобічний паховий крипторхізм (прооперовано без ефекту), синдром Каллмана? Призначено терапію лХГ у дозі по 1500 МО двічі на тиждень, 20 ін'єкцій під контролем рівня загального тестостерону та розмірів яєчок за даними УЗД.

На тлі лікування препаратами лХГ через 1 міс зафіксовано опущення яєчок у калитку та збільшення їхнього об'єму за даними УЗД, а також зростання рівня загального тестостерону (див. табл. 3, рис. 2).

Пацієнту проведено генетичне дослідження (tNGS hypogonadotropic panel). Виявлено наявність патогенної мутації *ANOS1* p.Gln57, успадкованої від матері-носія, що підтвердило попередній діагноз СК.

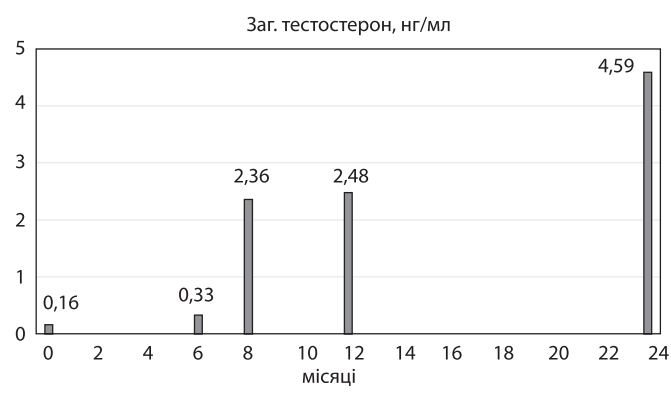


Рис. 2. Динаміка вмісту тестостерону на тлі лікування лХГ

За даними денситометрії, сумарний показник Z-score становив $-3,4$, що свідчило про значний остеопороз.

Через 2 роки лікування пацієнту збільшено дозу лХГ до 2000 ОД двічі на тиждень під контролем рівня загального тестостерону та розмірів яєчок за даними УЗД. З огляду на наявність остеопорозу призначено препарати вітаміну D з контролем показників 25(OH) вітаміну D через 3 міс і проведення денситометрії через 6 міс.

Пацієнт 4 — хлопчик, який народився з нормальною масою тіла та зростом для 39-го гестаційного тижня, від другої вагітності з нормальним перебігом. Пологи проведено шляхом кесаревого розтину. Після пологів стан дитини був середньої тяжкості внаслідок неврологічної симптоматики. У ранній неонатальний період зареєстровано судомну готовність, прогресування дихальної недостатності. Встановлено наявність вродженої вади розвитку — простої гіпоплазії обох легень. Від народження діагностовано мікропенію.

У віці 10 міс встановлено діагноз правобічного пахового крипторхізму і мікропенії. Результати УЗД калитки наведено у табл. 4. У віці 1 рік 1 міс урологом встановлено діагноз ретракційних яєчок зліва та справа, гіпоплазії кавернозних тіл пеніса. Також діагностовано транзиторний субклінічний гіпотиреоз (ТТГ — 5,78 мкОД/мл (норма — 0,6—4,84 мкОД/мл).

У віці 2 років 6 міс уперше госпіталізований для обстеження до ендокринологічного відділення лікарні «ОХМАТДИТ» з приводу мікропенії. На момент обстеження яєчка розташовувались у калитці. З анамнезу відомо, що пацієнт спостерігається в НДІ пульмонології з приводу бронхоекта-

Результати УЗД калитки на тлі лікування

Вік	Лікування, тривалість	Праве яєчко	Ліве яєчко
Без лікування			
10 міс		1,2 × 0,8 × 0,8 мм, у калитці	Не візуалізується
1 рік 1 міс		10,0 × 4,3 мм, у калитці	9,3 × 3,4 мм, у калитці
6 років 2 міс		8,0 × 4,0 мм, у середній третині пахового каналу	6,4 × 3,0 мм, у верхній третині пахового каналу
лХГ у дозі 1500 двічі на тиждень			
8 років 3 міс	3 міс	9,0 × 3,0 мм, у паховому каналі	6,0 × 2,8 мм, у паховому каналі
8 років 8 міс	6 міс	10,0 × 3,0 мм, у паховому каналі	13,4 × 4,0 мм, у паховому каналі
Без лікування лХГ			
10 років 2 міс		14,0 × 7,0 мм, у калитці	20,0 × 10,0 мм, у калитці
11 років 2 міс		8,0 × 6,0 мм, у нижній третині пахового каналу	14,0 × 9,0 мм, у калитці
11 років 4 міс		8,0 × 5,0 мм, біля входу в калитку	7,0 × 5,0 мм, у калитці

тичної хвороби, імовірно, внаслідок вродженої гіпоплазії легень, яку діагностовано у віці 2 років 3 міс.

Гормональне дослідження: ТТГ — 4,65 мкОД/мл (норма 0,7—5,97 мкОД/мл), вТ4 — 1,45 нг/дл (норма — 0,96—1,77 нг/дл), ФСГ — 0,266 ОД/л (норма — 0,25—1,92 ОД/л), ЛГ < 0,1 ОД/л (норма 0,032—1,03 ОД/л), тестостерон загальний — < 0,025 нг/мл (табл. 5).

Проведено триденну пробу з лХГ у дозі 1500 ОД/м²: вміст тестостерону після проби не змінився (< 0,025 нг/мл). Надалі виконано пробу з трипторелі-

ном у дозі 0,1 мг: максимальний викид через 1 год ЛГ — 0,733 ОД/л, ФСГ — 2,32 ОД/л. Це свідчило про наявність ГГ. Призначено лікування СЕТ у дозі 250 мг по 1/5 ампули внутрішньом'язово 1 раз протягом 6 місяців.

У віці 6 років 6 міс обстежений повторно у лікарні «ОХМАТДИТ». На момент обстеження зріст — 121,5 см (норма), маса тіла — 19 кг, ІМТ — 12,9 кг/м² (< 3-го перцентиля). Статевий розвиток відповідав І стадії за Таннером (F₁A_xP₂O_Я — відсутні в калитці ДП2,5). При огляді яєчка в калитці не пальпуються. За результатами обстеження у генетика виявлено каріотип 46 XY.

Таблиця 5

Динаміка вмісту загального тестостерону

Етап дослідження	Вік	Тестостерон загальний, нг/мл
До лікування	1 рік 1 міс	< 0,025
До лікування	2 роки 3 міс	< 0,07
До лікування	2 роки 6 міс	< 0,025
СЕТ 250 мг у дозі 50 мг 1 раз на місяць 6 міс	3 роки 2 міс	0,175
Без лікування	5 років	< 0,025
Без лікування	6 років	1,11
Без лікування	6 років 6 міс	< 0,025
До лікування лХГ	8 років 2 міс	< 0,15
Після лікування лХГ у дозі 1500 протягом 10 міс	8 років 3 міс	0,19
лХГ по 1500 двічі на тиждень: протягом 3 міс	8 років 4 міс	< 0,025
протягом 6 міс	8 років 8 міс	0,106
протягом 1 року 8 міс	9 років 11 міс	< 20,0
Без лікування	11 років 4 міс	< 0,025

Гормональне дослідження: ТТГ, вТ4 — у межах норми, тестостерон загальний — $< 0,025$ нг/мл, АМГ — $0,45$ нг/мл (норма — 48 — 83 нг/мл), інгібін В — $< 2,6$ пг/мл (норма — 40 — 630 пг/мл).

Повторно виконано пробу з триптореліном у дозі $0,1$ мг: до проби ФСГ — $< 0,1$ ОД/л (норма — $0,25$ — $1,92$ ОД/л), ЛГ — $< 0,1$ ОД/л (норма — $0,032$ — $1,03$ ОД/л), після проби через 1 год максимальний викид ФСГ становив $1,64$ ОД/л, ЛГ — $1,59$ ОД/л.

Пацієнт консультований неврологом, який установив діагноз: мінімальна мозкова дисфункція з гіперактивністю, зниження уваги, емоційно-вольова незрілість. Висновок психолога: тривожний розлад і розлад мовної артикуляції.

За місцем проживання у віці 8 років 2 міс пацієнт отримував пробне лікування препаратами ЛХГ у дозі 1500 МО № 10. За даними гормонального дослідження, вміст тестостерону після лікування суттєво не змінився (див. табл. 5).

На момент повторного обстеження в лікарні «ОХМАТДИТ» у віці 8 років 3 міс зріст — $127,3$ см (норма), маса тіла — 21 кг, ІМТ — 13 кг/м² (< 3 -го перцентиля).

Біохімічний та загальний аналіз крові — без відхилень від норми. Гормональне дослідження виявило низькі показники ФСГ, ЛГ, загального тестостерону (див. табл. 5), ТТГ — $0,885$ мкОД/мл (норма — $0,6$ — $5,97$ мкОД/мл), вТ4 — $1,35$ нг/дл (норма — $0,96$ — $1,77$ нг/дл).

При детальному опитуванні пацієнта з'ясовано, що він, його мати та бабуся не відчувають запахів. Старший брат пацієнта здоровий.

Проведено МРТ органів малого таза і черевної порожнини. В паховому каналі справа виявлено структуру, що нагадує яєчко, розміром $12 \times 7 \times 15$ мм. У ділянці лівого пахового каналу яєчко чітко не візуалізується, ймовірно, гіпоплазоване, виявлено тяж розміром 12×3 — 4 мм. У порожнині малого таза і заочеревинному просторі додаткових утворень не виявлено. Органи черевної порожнини без патологічних відхилень.

За результатами обстежень встановлено СК, третинний гіпогонадізм, аносмію, двобічний паховий крипторхізм. Пацієнту рекомендовано курс ЛХГ по 1500 ОД двічі на тиждень протягом 3 міс. Після його завершення у віці 8 років 8 міс проведено контрольне обстеження: ТТГ — $5,8$ мкОД/мл (норма — $0,6$ — $4,84$ мкОД/мл), вТ4 — $1,24$ нг/дл (норма — $0,97$ — $1,67$ нг/дл), низькі показники ФСГ, ЛГ, загального

тестостерону (див. табл. 5). При пальпації яєчка в калитці не визначаються (див. табл. 4).

Пацієнта проконсультував хірург. У віці 9 років проведено двобічну орхіпексію з наступним лікуванням препаратами ЛХГ у дозі 1500 ОД внутрішньом'язово двічі на тиждень протягом року. На тлі терапії через 11 міс проведено контрольне гормональне дослідження: збереження низьких показників ФСГ, ЛГ, загального тестостерону (див. табл. 5), АМГ — $1,30$ нг/мл (норма — $5,02$ — $140,06$ нг/мл), інгібіну В — $< 2,6$ пг/мл (норма — 35 — 170 пг/мл), а також помірне підвищення ТТГ до $6,08$ мкОД/мл (норма — $0,3$ — $5,5$ мкОД/мл).

У віці 10 років через 2 роки терапії ЛХГ з'явилися судоми. Діагностовано симптоматичну епілепсію (призначено протисудомні препарати). Лікування ЛХГ припинене. Надалі судоми не зафіксовано.

Протягом життя пацієнт спостерігався пульмонологом з приводу вродженої кістозної гіпоплазії обох легень, бронхоектатичної хвороби, змішаних бронхоектазів обох легень.

У віці 11 років 2 міс гормональне обстеження виявило гіпотиреоз (ТТГ — $13,5$ мкОД/мл (норма — $0,28$ — $4,3$ мкОД/мл), вТ4 — $1,58$ нг/дл (норма — $1,1$ — $1,7$ нг/дл), АТПО — $9,3$ мОД/мл (норма < 18 мОД/мл), а також збереження вторинного гіпогонадізму (низькі показники ФСГ, ЛГ, вільного тестостерону) та діагностично незначуще підвищення пролактину до $29,3$ нг/мл (норма — $2,3$ — $22,3$ нг/мл). З огляду на первинний гіпотиреоз, розпочато прийом лівотироксину в дозі 25 мкг/добу.

На момент поточного звернення дитини у віці 11 років 4 міс зріст — 146 см (норма), маса тіла — 32 кг, ІМТ — 15 кг/м² (< 15 -го перцентиля). Статевий розвиток — II ст. за Таннером (F₁Ax₁P₂OЯ — відсутні в калитці ДП_{4,5}). Приймає лівотироксин по 25 мкг щоденно, а також вальпроєву кислоту по 300 мг двічі на добу.

При обстеженні виявлено зниження вмісту в крові іонізованого кальцію до $0,73$ ммоль/л (норма — $1,09$ — $1,35$ ммоль/л), загального кальцію до $1,83$ ммоль/л (норма — $2,18$ — $2,60$ ммоль/л), паратгормона — $6,49$ пг/мл (норма — 15 — 65 пг/мл), підвищення рівня фосфору до $2,91$ ммоль/л (норма — $1,21$ — $1,94$ ммоль/л) при нормальних показниках лужної фосфатази та $25(\text{OH})\text{D}$. Вміст у крові тестостерону, ФСГ, ЛГ — стало низький (див. табл. 5), вТ4 — $1,19$ нг/дл (норма — $0,97$ — $1,67$ нг/дл), ТТГ — $9,24$ мкОД/мл (норма — $0,6$ — $4,84$ мкОД/мл).

За даними УЗД, праве яєчко розташоване біля входу в калитку, його розмір зменшений (див. табл. 4).

Пацієнту відновлено терапію препаратами ЛХГ по 1500 ОД двічі на тиждень тривало, а також збільшено дозу лівотироксину до 37,5 мкг/добу. З огляду на наявність гіпаратиреозу та гіпокальціємію хворому призначено альфакальцідол по 0,5 мкг щоденно, препарати кальцію в дозі 2000 мг/добу під контролем показників кальцію.

При генетичному дослідженні (tNGS hypogonadotropic panel) виявлено гетерозиготну мутацію в гені *FGFR1 p.Asp60_Asp69del*.

За даними МРТ головного мозку, виявлено ділянки зміненого сигналу на рівні базальних ядер, зміни в ділянці ольфакторних ямок, значну асиметрію об'єму гіпокампа $D < S$, атрофічні зміни праворуч, що характерно для СК.

ОБГОВОРЕННЯ

Описано випадки ЦГ/СК унаслідок мутацій у генах *KAL1* та *FGFR1* у чотирьох хлопчиків з трьох сімей. У всіх пацієнтів загальним симптомом був мікроорхізм, аносія чи гіпосмія, а у пацієнтів 2—4 був наявний також двобічний паховий крипторхізм.

Двоє пацієнтів (П2-П4) були двоюрідними братами. Генетична діагностика підтвердила гемізиготну мутацію *ANOS1 p.Gln57* у обох, успадковану від їхніх матерів — рідних сестер. Успадкувала мутацію в гені *ANOS1* також рідна сестра другого пацієнта, що є підставою для медико-генетичного консультування при плануванні нею вагітності в майбутньому.

Після призначення лікування препаратами ЛХГ у пацієнтів 2 та 3 спостерігали позитивну відповідь у вигляді опущення яєчок у калитку та збільшення рівня тестостерону. Однак через появу гінекомастії у пацієнта 2 доза ЛХГ була зменшена та додатково призначено СЕТ. Гінекомастія та еритроцитоз описані як побічний ефект тривалої терапії ЛХГ [27], тому слід контролювати рівень сироваткового тестостерону, гематокриту та естрадіолу кожних 4—6 тиж з метою титрування дози препарату для досягнення оптимального ефекту [27].

Лікування препаратами ЛХГ у пацієнтів 1 та 4 не спричинило збільшення рівня тестостерону і розміру яєчок, що стало підставою для призначення лікування р-лФСГ у пацієнта 1, яке сприяло збільшенню розміру яєчок та вмісту в крові інгібіну В, але не рівня тестостерону. Тому йому додатково призначили замісну терапію препаратами тестостерону

(СЕТ, ТТ), що сприяло нормалізації вмісту в крові тестостерону з одночасним зменшенням об'єму яєчок та рівня в крові інгібіну В. Наявність таких ознак в анамнезі, як крипторхізм, передпубертатний об'єм яєчок (< 4 мл), низька концентрація інгібіну В у сироватці крові, описані як негативні предиктори відповіді на стимулювальне лікування [28], але у випадку пацієнтів 2 і 3 лікування ЛХГ виявилось успішним, незважаючи на наявність мікроорхізму і крипторхізму, у пацієнта 1 лікування р-лФСГ та ЛХГ було неефективним у разі лише малого об'єму яєчок. Це свідчить про те, що мікроорхізм сам по собі можна розглядати як несприятливий чинник у деяких пацієнтів, що суперечить опублікованим раніше даним [29]. Отже, наявність «первинного» гіпогонадізму не можна заперечити у пацієнтів, які не відповідають на лікування препаратами ГнРГ при СК [30]. Тому для пацієнта 1 та, ймовірно, 4 для досягнення фертильності ефективним може виявитися застосування допоміжних репродуктивних технологій (ICSI, мікро-TESE).

У трьох пацієнтів також виявлено екстрагенітальну патологію, а саме: ураження нирок (кіста правої нирки та солевий діатез у пацієнта 1), ураження очей (гіперметропічний астигматизм у пацієнта 2), ураження дихальної системи (кістозна гіпоплазія обох легень, бронхоектатична хвороба, змішані бронхоектази обох легень, гіпаратиреоз, гіпотиреоз) та епілепсія у пацієнта 4 (можливо, як наслідок гіпокальціємії).

Троє пацієнтів мали значний остеопороз за результатами денситометрії. Відомо, що в умовах дефіциту тестостерону підвищується резорбція кісток, знижується швидкість формування кісткової тканини, що підвищує схильність до переломів. Навіть за умови нетривалого дефіциту тестостерону, зокрема у разі несвоєчасного діагностування СК і лікування гіпогонадізму, може підвищуватися ризик розвитку остеопорозу. Пацієнтам із СК слід проводити сканування щільності кісткової тканини не менше одного разу на 5 років, навіть якщо вони перебувають на постійній замісній гормональній терапії [31].

Усі пацієнти мали порушення нюху, виявлене у пацієнтів 2 і 3 лише під час детального опитування після отримання результату генетичного аналізу. Патогенез аносії та гіпосмії пов'язаний з відсутністю нюхової цибулини або її недостатнім розвитком [32]. У пацієнта 1 на початку обстеження була скарга на зниження нюху на тонкі запахи, а за

результатами МРТ гіпофіза з контрастуванням у пацієнтів 1 і 4 діагностовано гіпоплазію нюхових цибулин.

У пацієнта 4 виявлено мутацію в гені *FGFR1*, для якої, крім ЦГ/СК, описано інші вади розвитку [33], жодної з яких у пацієнта не було, але виявлені такі тяжкі супутні захворювання, як вроджена патологія легень, гіпопаратиреоз, гіпотиреоз та епілепсія. В літературі є опис пацієнта з ЦГ/СК з мутацією *FGFR1*, який мав також остеоглофонічну дисплазію та помер у віці 28 років (імовірно, від тромбоемболії легеневої артерії в результаті тривалої іммобілізації). Його батько помер у віці 59 років від респіраторної недостатності, а брат — у віці 24 років від пневмонії [34]. Отже, тяжке ураження дихальної системи описано у пацієнтів з мутацією *FGFR1* та ЦГ/СК.

Перебіг ЦГ/СК у пацієнта 4 подібний до такого у пацієнта 1, оскільки в обох випадках позитивної динаміки на лікування препаратами ЛХГ не спостерігали (низька концентрація тестостерону та мікроорхідизм). З огляду на відсутність реакції на лікування ЛХГ у пацієнта 4 доцільне застосування препаратів р-ЛФСГ з моніторингом ефективності, хоча наявність значного мікроорхідизму, крипторхізму, низький рівень АМГ та інгібіну В, незадовільна відповідь на лікування ЛХГ свідчать про вкрай несприятливий прогноз захворювання у цих хворих.

ВИСНОВКИ

Синдром Каллмана є рідкісним генетичним захворюванням з порушенням репродуктивної функції.

Для своєчасного виявлення СК слід обстежувати хлопчиків з ознаками затримки статевого дозрівання, мікропенією та крипторхізмом щодо наявності ЦГ або СК.

Лікування хворих із СК слід починати відразу після встановлення діагнозу з використанням препаратів гонадотропних гормонів. Відстрочене лікування при СК може призвести до розвитку безпліддя, остеопорозу і патологічних переломів.

Основною проблемою у лікуванні пацієнтів із СК є варіативність відповіді на гормональну терапію, зокрема за різних виявів захворювання. Для пацієнтів з відсутністю ефекту від стандартної гормональної терапії можливим засобом досягнення фертильності є застосування допоміжних репродуктивних технологій (ICSI і/або мікро-TESE).

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів і фінансової зацікавленості у написанні статті.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, обробка матеріалу — Є. В. Глоба, Н. Б. Зелінська; збір матеріалу — Є. В. Глоба, Н. Б. Зелінська, В. А. Єнговатова, О. А. Хорошая, Н. Л. Погадаєва; написання тексту — Є. В. Глоба, Н. Б. Зелінська, І. О. Перетятко; редагування тексту — Н. Б. Зелінська.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bianco SDC, Kaiser UB. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5:569-76.
2. Fathi AK, Luo X. Normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: update on the genetic background and future challenges. *J Ped Endocrinol Metab.* 2013;26:405-15.
3. Shekhar S. Familial normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: is there a phenotypic marker for each genetic mutation? Report of three cases and review of literature. *BMJ Case Reports.* 2012;2012:1. doi:10.1136/bcr-2012-007537.
4. Bonomi M, Libri DV, Guizzardiet F, et al. New understandings of the genetic basis of isolated idiopathic central hypogonadism. *Asian Journal of Andrology.* 2012;14(1):49-56.
5. Maya-Nuñez G, Torres L, Ulloa-Aguirre A, et al. An atypical contiguous gene syndrome: molecular studies in a family with X-linked Kallmann's syndrome and X-linked ichthyosis. *Clin Endocrinol.* 1999;50 (2):157-62. doi: 10.1046/ j.1365-2265.1999.00588.x
6. Hay C, Wu F. Genetics and hypogonadotropic hypogonadism. *Current Opinion in Obstetrics and Gynaecology.* 2002;14:303-8.
7. Hu Y, Tanriverdi F, MacColl GS, Bouloux PM. Kallmann syndrome: molecular pathogenesis. *Int J Biochem Cell Biol (England).* 2003;35:1157-62.
8. Dode C, Hardelin J. Kallmann syndrome: fibroblasts growth factor signaling insufficiency. *J Molec Medicine.* 2004, Sep. In press.
9. Pelusi C, Gasparini D, Bianchi N, et al. Endocrine dysfunction in hereditary hemochromatosis. *J Endocrinol Invest.* 2016;39:837-47.
10. Costa-Barbosa FA, et al. Prioritizing genetic testing in patients with Kallmann syndrome using clinical phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98: E943-E953.
11. Krams M, et al. Kallmann's syndrome: mirror movements

- associated with bilateral corticospinal tract hypertrophy. *Neurology*. 1999;52:816-22.
12. Laitinen EM, et al. Incidence, phenotypic features and molecular genetics of Kallmann syndrome in Finland. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:41.
 13. Bailleul-Forestier I, et al. Dental agenesis in Kallmann syndrome individuals with FGFR1 mutations. *Int J Paediatr Dent*. 2010;20:305-12.
 14. Pazderska A, Mamoojee Y, Artham S, et al. Safety and tolerability of one-year intramuscular testosterone regime to induce puberty in older men with CHH. *Endocr Connect*. 2018;7:133-8.
 15. Dode C, Hardelin J-P. Kallmann syndrome. *Eur. J. Hum. Genet*. 2008;17:139-46. doi:10.1038/ejhg.2008.206.16. <https://www.omim.org/entry/136350>.
 16. Marino M, Moriondo V, Vighi E, Pignatti E, Simoni M. Central hypogonadotropic hypogonadism: genetic complexity of a complex disease. *Int J Endocrinol*. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/649154>.
 17. Kotan LD, Ternier G, Dagdeviren C, et al. Loss-of-function variants in SEMA3F and PLXNA3 encoding semaphorin-3F and its receptor plexin-A3 respectively cause idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Genetics in Medicine*. 2021;23:1008-16.
 18. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45:13-23.
 19. Resende EA, Lara BH, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1424-9.
 20. Harrington J, Palmert MR. Distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available diagnostic tests. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3056-67.
 21. Liu PY, Baker HW, Jayadev V, Zacharin M, Conway AJ, Handelsman DJ. Induction of spermatogenesis and fertility during gonadotropin treatment of gonadotropin-deficient infertile men: predictors of fertility outcome. *J Clin Endocrine Metab*. 2009;94:801-8.
 22. Barrio R, de Luis D, Alonso M, Lamas A, Moreno JC. Induction of puberty with human chorionic gonadotropin and follicle-stimulating hormone in adolescent males with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril*. 1999;71:244-8.
 23. Raivio T, Wikström AM, Dunkel L. Treatment of gonadotropin-deficient boys with recombinant human FSH: long-term observation and outcome. *Eur J Endocrinol*. 2007;156:105-11.
 24. Bouvattier C, Maione L, Bouligand J, et al. Neonatal gonadotropin therapy in male congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8:172-82.
 25. Swee DS, Quinton R. Managing congenital hypogonadotrophic hypogonadism: a contemporary approach directed at optimizing fertility and long-term outcomes in males. *Ther. Adv. Endocrinol Metab*. 2019;10:1-15.
 26. Du Soon Swee, Quinton R. Managing congenital hypogonadotrophic hypogonadism: a contemporary approach directed at optimizing fertility and long-term outcomes in males. *Int Therap Adv Endocrinol Metab*. 2019;10:8-9.
 27. Pitteloud N, Hayes FJ, Dwyer A, et al. Predictors of outcome of long-term GnRH therapy in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4128-36.
 28. Dwyer AA, Sykiotis GP, Hayes FK, et al. Trial of recombinant follicle-stimulating hormone pretreatment for GnRH-induced fertility in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1790-5.
 29. Jiyoung L, Yeonjoo K, Paris A, et al. Loss of Kallmann syndrome-associated gene WDR11 disrupts primordial germ cell development by affecting canonical and non-canonical Hedgehog signalling. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.06.284927>.
 30. Laitinen EM, Hero M, Vaaralahti K, Tommiska J, Raivio T. Bone mineral density, body composition and bone turnover in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Int J Androl*. 2012;35 (4):534-40. doi:10.1111/j.1365-2605.2011.01237.x.
 31. Valdes-Socin H. Reproduction, smell, and neurodevelopmental disorders: genetic defects in different hypogonadotropic hypogonadal syndromes. *Front. Endocrinol*. 2014;5:109. doi: 10.3389/fendo.
 32. Guemas I, de Roux N, Chauvet G, Weill J. Abstracts 45-th ESPE Annual Meeting Paediatric Endocrinology. 2006:01-329.
 33. White KE, Cabral JM, Davis SI, et al. Mutations that cause osteoglophonic dysplasia define novel roles for FGFR1 in bone elongation. *Am J Hum Genet*. 2006;76:361-7. [PubMed: 15625620, images, related citations].

РЕЗЮМЕ

Вроджений гіпоталамічний гіпогонадізм — синдром Каллмана у хлопчиків. Клінічні випадки
**Є. В. Глоба¹, Н. Б. Зелінська¹, В. А. Єнговатова²,
 О. А. Хорошая³, Н. Л. Погадаєва³, І. О. Перетяцько⁴**

¹Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

²Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня № 9» Дніпровської міської ради, Дніпро

³НДСЛ «ОХМАТДИТ», Київ

⁴Товариство з обмеженою відповідальністю «Смарт Медікал Центр», Київ

Центральний гіпогонадізм (ЦГ) — рідкісне захворювання. Трапляється з частотою 1 : 8000 у жінок та 1 : 4000 у чоловіків. У 60 % випадків ЦГ спричинений синдромом Каллмана (СК), що характеризується поєднанням гіпонадотропного гіпогонадізму з порушенням нюху (гіпосмія або аносмія).

Мета роботи — вивчити клінічні особливості та принципи діагностики СК/ЦГ, оцінити ефективність різних методів лікування.

Матеріали та методи. Описано 4 випадки ЦГ/СК із трьох сімей. Для підтвердження СК використано лабораторне та інструментальне обстеження. Генетичну діагностику проведено за допомогою таргетного секвенування наступного покоління (tNGS hypogonadotropic panel).

Результати. У пацієнтів з ЦГ/СК спостерігали широкий спектр клінічних симптомів ураження статевої системи (мікропенія, крипторхізм, мікроорхідізм), які з'явилися в різному віці. У трьох пацієнтів виявлено екстрагенітальну патологію — ураження нирок, очей, дихальної системи, гіпаратиреоз, гіпотиреоз та епілепсію. Всі пацієнти мали порушення нюху, яке діагностували у двох з них лише під час детального опитування після отримання результату генетичного аналізу. В усіх пацієнтів за результатами проби з триптореліном у дозі 0,1 мг підтверджено діагноз ЦГ. У пацієнтів, яким провели денситометрію, виявлено значний остеопороз. У трьох пацієнтів генетичне дослідження підтвердило наявність гемізиготних патогенних мутацій у гені *ANOS1*, в одного — гетерозиготної мутації в гені *FGFR1*. Після лікування препаратами хоріонічного гонадотропіну (ЛХГ) у двох пацієнтів спостерігали позитивну відповідь (опущення яєчок у калитку, збільшення рівня тестостерону та об'єму яєчок). У решти пацієнтів лікування препаратами ЛХГ було неефективним, тому доцільним мето-

дом терапії може бути застосування рекомбінантного людського ФСГ (р-лФСГ) у вигляді праймінгу, надалі — в комбінації з ЛХГ під контролем лікування. Наявність вираженого мікроорхідізму, крипторхізму, низький рівень антимюллерового гормону та інгібіну В і незадовільна відповідь на попереднє лікування ЛХГ свідчить про вкрай несприятливий прогноз щодо перебігу захворювання. Для досягнення фертильності у деяких пацієнтів із ЦГ/СК можливе застосування допоміжних репродуктивних технологій.

Висновки. Основною проблемою у лікуванні пацієнтів із СК є різна відповідь на гормональну терапію, зокрема за різних виявів захворювання.

Ключові слова: синдром Каллмана, центральний гіпогонадізм, аносмія, генетична діагностика, крипторхізм, лікування.

ABSTRACT

Congenital hypothalamic hypogonadism — a Kallmann syndrome in boys. Clinical cases

**E. V. Globa¹, N. B. Zelinska¹, V. A. Yengovatova²,
 O. A. Horosha³, N. L. Pogadaeva³, I. O. Peretyatko⁴**

¹Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

²Municipal non-profit enterprise «City Clinical Hospital 9» of Dnipro City Council, Dnipro

³National Children's Specialized Hospital OХМАТDYT of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

⁴Smart Medical Center Limited Liability Company, Kyiv

Central hypogonadism (CH) is a rare disease that occurs with a frequency of 1 : 8000 in women and 1 : 4000 in men. In 60 % of cases of CH, it is caused by Kallmann syndrome (KS) — a disease in which hypogonadotropic hypogonadism is combined with olfactory disorders (hyposmia or anosmia).

Aim — to study clinical features, principles of diagnosis of CH/KS and evaluation of the effectiveness of various treatment.

Materials and methods. 4 cases with CH/KS from three families had been described. Laboratory and instrumental investigations were used to confirm the KS; genetic diagnosis was performed using targeted next-generation sequencing (tNGS hypogonadotropic panel).

Results. Patients with CH/KS had a wide spectrum of genital disorders (micropenia, cryptorchidism, microorchidism), which appeared at different age. Extragenital pathology was found in three of four

patients: namely disorders of kidney, eye, respiratory system, hypoparathyroidism, hypothyroidism and epilepsy. It should be noted that all patients had olfactory disorders, which appeared in two of them only during a detailed survey after receiving genetic testing. In all patients, the diagnosis of CH was confirmed by the test with triptorelin 0.1. Also, all patients who underwent densitometry were found to have significant osteoporosis. In three patients, genetic testing confirmed hemizygous pathogenic variants in *ANOS1* gene, while in one patient a heterozygous variant in *FGFR1* gene was confirmed. After treatment with chorionic gonadotropin (HCG), two patients responded positively, with a descent of the testicles into the scrotum and an increase of testosterone level and testicular volume. However, in the other two patients there was no positive trend in

treatment with HCG, therefore, the use of recombinant human FSH (r-FSH) in the form of priming and then further—in combination with HCG may be considered. Although the presence of severe microorchidism, cryptorchidism, low levels of AMH, inhibin B, and an unsatisfactory response to the previous treatment with HCG indicates extremely unfavorable prognosis. Therefore, in order to achieve the fertility in some patients with CH/KS, the most likely attempt is the use of assisted reproductive technologies.

Conclusions. The leading problem in the treatment of patients with KS is their different response to hormone therapy, including different manifestations of the disease.

Keywords: Kallmann syndrome, central hypogonadism, anosmia, genetic diagnosis, cryptorchidism, treatment.

Дата надходження до редакції 08.11.2021 р.

Дата рецензування 25.11.2021 р.

Дата підпису статті до друку 01.12.2021 р.