

СИНДРОМ КАЛЬМАНА У МАЛЬЧИКА 17 ЛЕТ

А. В. Бурлуцкая, О. Г. Коробкина*, А. В. Статова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

Аннотация

Цель. Описать редкое наследственное заболевание — синдром Кальмана у мальчика 17 лет.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ анамнестических сведений, течения заболевания, лабораторных и инструментальных данных, а также проводимой терапии пациента 17 лет с синдромом Кальмана, который наблюдался в марте 2019 г. в гастроэнтерологическом отделении государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница») г. Краснодара.

Результаты: Пациент К., 17 лет, поступил в гастроэнтерологическое отделение государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» министерства здравоохранения Краснодарского края в марте 2019 года с жалобами на слабость, тошноту, «голодные» боли в животе, сниженный аппетит. В результате обследования у ребенка выявлена язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. Однако при углубленном опросе выяснили, что мальчик отстает в физическом и половом развитии. В связи с чем потребовалось эндокринологическое обследование, в ходе которого выявлено: снижение концентрации половых гормонов относительно возрастной нормы (лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, тестостерон), отставание костного возраста от паспортного, несоответствие размера яичек таковым для возраста пациента, гипоплазия обонятельных луковиц по данным МРТ головного мозга, нарушение обоняния I ст., наличие мутации в гене KAL1. Поставлен диагноз. Основной диагноз: синдром Кальмана, X-сцепленный рецессивный тип наследования. Осложнения: гипогонадотропный гипогонадизм.

Начато лечение: пролонгированные эфиры тестостерона для парентерального введения 250 мг с кратностью введения 1 раз в 3–4 недели.

На фоне проводимой терапии спустя 6 месяцев наблюдалась положительная динамика: увеличение роста на 2 см, объема яичек на 3 мл, появление единичных волос у основания полового члена.

Заключение. Синдром Кальмана — редкая патология, основным проявлением которой является задержка полового развития и гипо- или аносмия. Необходимо обращать внимание на симптомы, детально обследовать больных, своевременно ставить диагноз и начинать терапию. Благодаря вовремя начатому гормональному лечению половое созревание происходит во всех случаях, что позволяет социально и психологически адаптировать таких детей.

Ключевые слова: дети, подростки, синдром Кальмана, гипогонадотропный гипогонадизм, задержка полового развития, аносмия

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бурлуцкая А. В., Коробкина О.Г., Статова А.В. Синдром Кальмана у мальчика 17 лет. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(1): 126–134. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-1-126-134>

Поступила 11.11.2019

Принята после доработки 27.12.2019

Опубликована 20.02.2020

KALLMANN SYNDROME IN A 17-YEAR-OLD BOY

Alla V. Burlutskaya, Ol'ga G. Korobkina*, Anastasiya V. Statova

Kuban State Medical University,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Aim. To describe a rare hereditary disease — Kallmann syndrome — in a 17-year-old boy.

Materials and methods. A retrospective analysis of anamnestic information, the course of the disease, laboratory and instrumental data and treatment of a 17-year-old patient with Kallmann syndrome was carried out. The patient underwent treatment in a gastroenterological department of the Children's Regional Clinical Hospital in Krasnodar in March 2019.

Results. Patient K., 17 years old, was admitted to the gastroenterological department of the Children's Regional Clinical Hospital in March 2019 with complaints of weakness, nausea, "hungry" abdominal pain and decreased appetite. Upon examination, the child revealed duodenal ulcer. However, an in-depth examination found that the boy was lagging behind in physical and sexual development. In this connection, an endocrinological examination was performed, which discovered: a decrease in the concentration of sex hormones relative to the age norm (luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, testosterone), delayed bone age as compared to the passport age, discrepancy between the testicular size and the patient's age, olfactory bulb hypoplasia according to brain MRI, 1st degree smell disorder, the presence of a mutation in the KAL1 gene. The boy was diagnosed with: Kallmann syndrome, X-linked recessive inheritance. Complications: hypogonadotropic hypogonadism. The chosen treatment included prolonged testosterone esters for parenteral administration of 250 mg once per 3–4 weeks. Following 6 months of therapy, positive signs were observed: an increase in height by 2 cm, an increase in testicular volume by 3 ml, the appearance of single hairs at the base of the penis.

Conclusion. Kallmann syndrome is a rare pathology, whose main manifestations include delayed sexual development and hypo- or anosmia. For a timely diagnosis and treatment, it is of great importance to identify symptoms and conduct a comprehensive examination. Timely initiation of hormonal treatment allows puberty to occur in all cases, thus facilitating social and psychological adaptation of such patients.

Keywords: children, adolescents, Kallmann syndrome, hypogonadotropic hypogonadism, delayed sexual development, anosmia

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Burlutskaya A. V., Korobkina O.G., Statova A.V. Kallmann syndrome in a 17-year-old boy. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(1): 126–134. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-1-126-134>

Submitted 11.11.2019

Revised 27.12.2019

Published 20.02.2020

Введение

Патология гипоталамо-гипофизарной системы проявляется множеством симптомов, которые могут быть связаны с повышенной и пониженной секрецией гормонов. В основе сложных механизмов регуляции функции репродуктивной системы лежит строго последовательная взаимосвязь между уровнем и ритмом секреции гипоталамических, гипофизарных и половых гормонов, которые постоянно контролируются релизинг-гормонами гипоталамуса. Различные этиологические факторы могут приводить к нарушению в цепи ЦНС — гипоталамус — гипофиз — репродуктивные органы [1].

Синдром Кальмана, или ольфакто-генитальная дисплазия, — это наследственное заболевание, которое характеризуется гипогонадотропным гипогонадизмом и аносмией. Данный синдром рассматривается как наиболее частая причина гипогонадотропного гипогонадизма у мальчиков. Частота встречаемости переменна и определяется в пределах 1 на 10 000 новорожденных мальчиков и 1 на 50 000 новорожденных девочек [2, 3]. Синдром Кальмана встречается в пять раз чаще у мужчин, чем у женщин [4].

Этот синдром был описан американским психологом и генетиком Францем Йозефом Кальманом в 1944 году. Однако намного раньше, в 1856 году, испанский врач Ауреалино Маэстре де Сан Хуан (синдром De Morsier) сообщил о больном с аносмией и гипогонадизмом, а на вскрытии заметил отсутствие у него обонятельных луковиц [5].

В основе заболевания лежит дефицит гонадотропин-релизинг гормонов (ГнРГ) в гипоталамусе. Недостаток ГнРГ приводит к вторичному дефициту лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), которые, в свою очередь, приводят к гипогонадизму. Аносмия проявляется в результате гипоплазии или аплазии обонятельных (ольфакторных) луковиц и обонятельного тракта [1].

Этот синдром имеет 3 варианта наследования: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и X-сцепленный. Более частая встречаемость у мужчин позволяет предположить о преобладании X-сцепленного варианта наследования в популяции.

Выделяют 3 типа синдрома. 1-й тип — клинически (кроме базовых признаков — отсутствия вторичных половых признаков и аносмии) отмечается билатеральная синкинезия, атаксия, агенезия почки. Данный тип обусловлен мутациями в гене KALIG1 (Xp22.3), наследуется по аутосомно-доминантному типу. При 2-м типе кроме базовых признаков — умственная отсталость,

атрезия хоан, нейросенсорная тугоухость, пороки сердца, низкий рост. Данный тип обусловлен мутациями в гене KAL2 (8p11.2-h11.1). При 3-м типе кроме базовых признаков отмечаются расщелины губы и неба, гипотелоризм, агенезия почки (KAL3–20h13). Наследуется по X-сцепленному рецессивному и аутосомно-доминантному типам наследования [6].

Диагноз чаще всего ставится в подростковом возрасте при отсутствии проявлений полового созревания, ассоциированного с расстройством обоняния, с визуализацией на МРТ головного мозга гипоплазии или даже аплазии луковиц и/или обонятельных долей [7]. Клиническая картина заболевания отличается выраженным полиморфизмом. Синдром Кальмана, как и другие формы гипогонадизма, характеризуется репродуктивными особенностями, сосредоточенными вокруг отсутствия полового созревания в период пубертата. Эти признаки могут включать отсутствие развития гонад, определяемое объемом яичек у мужчин, и отсутствие менструаций (аменорея) у женщин. У части лиц мужского пола может встречаться крипторхизм, микропенис. Также отмечается отсутствие лобковых волос и недоразвитость молочных желез. Все эти признаки связаны с низким уровнем ЛГ и ФСГ, что, в свою очередь, приводит к снижению тестостерона у мужчин и эстрогенов и прогестерона у женщин [8]. Отсутствие половых гормонов в период полового созревания приводит к росту конечностей, нарушению соотношения верхнего и нижнего сегмента тела, формированию евнухоидных пропорций [6].

Во всех случаях необходимо искать клинические признаки, связанные с синдромом Кальмана, такие как гипо- или аносмия, билатеральная синкинезия, атаксия, аномалия цветового восприятия, аномалия моторики глаз, птоз, глухота, расщелина губы и/или неба, агенезия зубов, почечная агенезия [7].

Лечение детей с синдромом Кальмана должно включать в себя своевременно начатую гормонозаместительную терапию, а при необходимости — хирургическое вмешательство для коррекции неопущенных яичек [8]. В очень редких случаях возможно развитие обратимого гипогонадотропного гипогонадизма, когда спонтанно восстанавливалась секреция гонадотропина и тестостерона [9].

Своевременная постановка диагноза позволяет вовремя начать лечение и социально адаптировать больных: ростовой и репродуктивный прогноз благоприятны. К сожалению, при отсутствии вовремя начатого лечения в более поздние сро-

ки жизни эти пациенты имеют еще и повышенный риск развития остеопороза из-за снижения выработки ими половых гормонов и часто требуют назначения препаратов витамина D и бисфосфонатов [10].

Цель исследования: описать редкое наследственное заболевание — синдром Кальмана у мальчика 17 лет.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ анамнестических сведений, течения заболевания, результатов лабораторных (уровень половых гормонов, биохимический анализ крови, проба с аналогами ГнРг) и инструментальных методов исследования (УЗИ органов мошонки, рентгенография кисти с определением костного возраста, МРТ головного мозга, медико-генетическое исследование), а также проводимой терапии пациента 17 лет с синдромом Кальмана, который наблюдался в марте 2019 г. в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» министерства здравоохранения Краснодарского края. Были использованы данные из медицинской карты стационарного больного.

Результаты и обсуждения

Пациент К., 17 лет, поступил в гастроэнтерологическое отделение в марте 2019 года с жалобами на слабость, тошноту, «голодные» боли в животе, сниженный аппетит. В ходе обследования у ребенка выявлена язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. Однако при объективном исследовании выявлено, что мальчик отстает в физическом и половом развитии. Дополнительно выяснено, что мальчик плохо различает запахи, в связи с чем потребовалось эндокринологическое обследование.

Анамнез. Анамнез жизни. Ребенок от второй беременности, вторых срочных родов. Беременность протекала на фоне угрозы прерывания в I половине и острого респираторного заболевания в первом триместре. Мальчик родился самопроизвольными родами с массой 3530 г и длиной тела 53 см. Закричал сразу, к груди приложен в родильном зале. Оценка по шкале Апгар — 9 баллов. Ребенок находился на грудном вскармливании до 6 месяцев. Прикорм был введен вовремя. Психомоторное развитие до года по возрасту. Прививки проведены в соответствии с национальным календарем. Из перенесенных заболеваний — ветряная оспа в 4 года, ОРЗ с частотой 1–2 раза в год.

Анамнез заболевания. Отсутствие ростового скачка отмечается с 13–14 лет, затем мальчик стал отставать в росте от сверстников. К врачу

не обращались. Впервые признаки задержки полового развития заметили в 15 лет, было рекомендовано проведение обследования. Однако оно не выполнено, родители к врачу не обращались.

Семейный анамнез. Мать 48 лет, хронический эрозивный эзофагит. Рост матери 168 см. Отец 62 года, здоров. Рост отца 182 см. Первый ребенок — дочь, 24 года, соматически здорова, рост 170 см. Наследственный анамнез отягощен по заболеваниям желудочно-кишечного тракта.

Данные объективного осмотра. При осмотре состояние средней тяжести за счет диспептических расстройств по основному заболеванию. Кожные покровы розовые, чистые. Подкожно — жировой слой развит умеренно, распределен равномерно. Тургор тканей сохранен. Периферические лимфоузлы не увеличены. Деформаций костей нет, суставы симметричные, движения в объеме не ограничены. Отмечается евнухоидное телосложение. Дыхание через нос не затруднено. При детальном опросе пациента К., выявлено, что он плохо различает запахи. Слизистые полости рта и ротоглотки чистые, не гиперемированы. Перкуторно — ясный легочный звук, аускультативно — везикулярное дыхание. Деформаций в области сердца нет. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Аускультативно тоны сердца ясные, ритмичные. Язык обложен белым налетом. Живот симметричный, болезненный в области эпигастрия. Печень и селезенка не увеличены. Область почек не изменена, безболезненна при поколачивании. Щитовидная железа 0-й степени, пальпаторно не увеличена.

Обращает на себя внимание отставание в физическом развитии, инфантилизм и евнухоидизм. Рост пациента 147 см, масса — 40 кг. Физическое развитие сверхнизкое, гармоничное, соответствует 13 годам.

Половое развитие Tanner1, половая формула соответствует Aх0P0F0L0. Наружные половые органы сформированы правильно, по мужскому типу, отмечается задержка полового развития. Стигм дисэмбриогенеза не было выявлено. При общении мальчик застенчивый, пытается казаться старше своих лет. Отмечается бимануальная синкинезия (ребенок синхронно выполняет одинаковые движения обеими руками).

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования.

В общем анализе крови: без особенностей. По данным биохимического анализа крови выявлена гиперхолестеринемия (холестерин

6,2 ммоль/л), нормальный уровень глюкозы натощак (4,4 ммоль/л).

Проведен ИФА крови на содержание гормонов: отмечается снижение уровня ЛГ



Рис.1. Рентгенограмма кисти.
Fig. 1. X-ray of the palm.



Рис.2. МРТ снимок гипоплазии обонятельных луковиц.
Fig. 2. MRI image of olfactory bulb hypoplasia.

(<0,03 мМЕ/мл), ФСГ (0,1 мМЕ/мл), низкий уровень тестостерона — 0,074 нмоль/л при норме 0,52–38,17 нмоль/л. Данная картина соответствует гипогонадотропному гипогонадизму.

Дополнительно для дифференциальной диагностики и определения уровня поражения в системе гипоталамус — гипофиз — половые органы проводится проба с аналогом ГнРг короткого действия. В качестве аналогов ГнРг используются такие препараты, как Бусерелин (Бусерелин, Ф-Синтез ЗАО, Россия), Диферелин (Трипторелин, ИПСЕН ФАРМА, Франция) или Декапептил (Трипторелин, Ferring GmbH, Германия). Методика выполнения пробы заключается в следующем: определяют базальный уровень ЛГ и ФСГ в крови, затем вводят лекарственный препарат в соответствии с инструкцией с последующим исследованием уровня этих же гормонов через 1 и 4 часа после введения. Проба считается положительной при подъеме ЛГ выше 10 мЕд/л.

У пациента К. проводилась данная проба с диферелином. Базальный уровень ЛГ составил 0,04 МЕ/л, ФСГ — 0,1 МЕ/л. Через 1 час после подкожного введения диферелина ЛГ определялся на уровне 0,3 МЕ/л, ФСГ — 1,3 МЕ/л, через 4 часа ЛГ — 0,3 МЕ/л, ФСГ — 2,8 МЕ/л. В ходе проведенной пробы адекватного выброса гонадотропных гормонов не получено (адекватным считается выброс ЛГ выше 10 МЕ/л).

Из инструментальных методов исследования проводилось УЗИ почек — на момент осмотра данных за почечную патологию не выявлено.

УЗИ органов мошонки: яички определяются в мошонке, размер уменьшен; экзогенность средняя, однородная; кровоток сохранен; объем: правое яичко 1,93 мл, левое яичко 1,75 мл. Придаток яичка справа 5×7 мм, придаток яичка слева 4×10 мм, однородны по структуре. Семенной канатик не утолщен, не деформирован. Вены гроздевидного сплетения не расширены. Заключение: отмечается уменьшение размеров яичек.

Проведена рентгенограмма кисти с целью определения костного возраста: визуализируется ядро окостенения гороховидной кости. Костный возраст соответствует 13 годам (рис. 1).

По результатам магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлена гипоплазия обонятельных луковиц (рис. 2).

Проведено медико-генетическое исследование: кариотип 46XY. Выявлена гемизиготная мутация с.1402_1403insTG в гене KAL1, синдром Кальмана.

Консультирован оториноларингологом, проведена ольфактометрия. У мальчика выявлено нарушение обоняния I ст.

Учитывая данные объективного осмотра (задержка физического и полового развития, бимануальная синкинезия, гипосмия), данные параклинических методов исследования (отсутствие выброса тропных гормонов при проведении пробы с дифферелином, уменьшение размеров яичек, гипоплазия обонятельных лукович, отставание костного возраста от паспорта более чем на 2 года, наличие мутации в гене KAL1), поставлен клинический диагноз. Основной диагноз: синдром Кальмана, X-сцепленный рецессивный тип наследования. Осложнения: гипогонадотропный гипогонадизм.

Лечение гипогонадотропного гипогонадизма заключается в постоянной гормонозаместительной терапии. Существуют препараты как для перорального, парентерального применения, так и для трансдермального. Кратность введения препаратов варьируется и коррелирует с длительностью действия. Начинают лечение с введения препаратов тестостерона длительного или средней продолжительности действия при внутримышечном их применении с кратностью введения 1 раз в 3–4 недели. Подбор и контроль дозы осуществляется в соответствии с клиническими симптомами — скорость роста, телосложение, степень развития вторичных и третичных половых признаков должны соответствовать средним возрастным показателям.

Пациенту К. после установления диагноза было назначено амбулаторное лечение. В качестве гормонозаместительной терапии использовались пролонгированные эфиры тестостерона для парентерального введения в дозировке 250 мг с кратностью введения 1 раз в 3–4 недели.

На фоне проводимой терапии спустя 6 месяцев наблюдалась положительная динамика: увеличение в размерах тестикул на 3 мл, появление единичных волос у основания полового члена, прибавление в росте на 2 см. В течение лечения отмечалось изменение конфигурации тела: появилась маскулинизация тела. Настроение ребенка улучшилось. Со слов мальчика, лучше стал себя чувствовать в социуме, появилась уверенность в себе и интерес к противоположному полу.

Заключение

В свете вышесказанного, синдром Кальмана — наследственное заболевание, которое характеризуется гипогонадотропным гипогонадизмом и аносмией. Диагноз основан на сочетании клинических данных: задержка полового и физического развития, гипосмия, данных дополнительных методов исследования (выявлен гипогонадотропный гипогонадизм, отсутствие выброса ЛГ при проведении пробы с дифферелином, гипоплазия обонятельных лукович по данным МРТ, гемизиготная мутация с.1402_1403insTG в гене KAL1). Необходимо обращать внимание на симптомы задержки полового развития, детально обследовать больных, своевременно ставить диагноз и начинать терапию. Семье необходимо обратиться за консультацией к генетику с целью обследования родственниц женского пола для исключения носительства мутантного гена KAL1.

Благодаря вовремя начатому гормонозаместительному лечению половое созревание происходит во всех случаях, что позволяет не только скорректировать гормональный статус, но и социально и психологически адаптировать таких детей.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Funding

The authors declare that no funding was received for the research.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki). От официальных представителей пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов.

Compliance with ethical standards

The study was conducted in full compliance with ethical standards defined in the Declaration of Helsinki. Official representatives of the patient gave free written informed consent to publish the clinical case description and photomaterials.

Список литературы

1. Кудабаяева Х.И., Калжанова М.Ж., Абишева А.С., Ахметова Р.Б. Синдром Каллмана (ольфактогенитальная дисплазия) у женщин в практике врача-эндокринолога. *Медицинский журнал Западного Казахстана*. 2018; 1 (57): 58–62.
2. Maione L., Pala G., Bouvattier C., Trabado S., Papadakis G., Chanson P., Bouligand J., Pitteloud N., Dwyer A.A., Maghnie M., Young J. Congenital hypogonadotropic hypogonadism/Kallmann Syndrome is associated with statural gain in both men and women: a monocentric study. *Eur. J. Endocrinol.* 2019. PII: EJE-19-0537.R2. DOI: 10.1530/EJE-19-0537
3. Bry-Gauillard H., Larrat-Ledoux F., Levailant J.M., Massin N., Maione L., Beau I., Binart N., Chanson P., Brailly-Tabard S., Hall J., Young J. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Morphology in Women With Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism/Kallmann Syndrome: Effects of Recombinant Human FSH. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017; 102(4): 1102–1111. DOI: 10.1210/jc.2016-3799
4. Alnæs M., Melle K.O. Kallmann syndrome. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2019; 139(17). DOI: 10.4045/tidsskr.19.0370
5. Laitinen E.M., Vaaralahti K., Tommiska J., Eklund E., Tervaniemi M., Valanne L., Raivio T. Incidence, phenotypic features and molecular genetics of Kallmann syndrome in Finland. *Orphanet. J. Rare. Dis.* 2011; 6: 41. DOI: 10.1186/1750-1172-6-41
6. Оганова О.А. Аспекты диагностики и терапии синдрома Кальмана у мальчика (случай из практики). *Медицинский Совет*. 2013; 1-1: 72–75. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-1-1-72-75
7. Marhari H., Chahdi Ouazzani F.Z., Ouahabi H.E., Bouguenouch L. Kallmann-de Morsier syndrome: about 3 cases. *Pan. Afr. Med. J.* 2019; 33: 221. DOI: 10.11604/pamj.2019.33.221.11678
8. Swee D.S., 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: 2042018819826889. DOI: 10.1177/2042018819826889
9. Soumya S.L., Cherian K.E., Kapoor N., Paul T.V. Reversible Kallmann Syndrome: Rare Yet Real. *Indian. J. Endocrinol. Metab.* 2019; 23(3): 382–383. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_199_19
10. Iolascon G., Frizzi L., Bianco M., Gimigliano F., Palumbo V., Sinisi A. M., Sinisi A.A. Bone involvement in males with Kallmann disease. *Aging. Clin. Exp. Res.* 2015; 27 Suppl 1: S31–36. DOI: 10.1007/s40520-015-0421-5

References

1. Kudabaeva Kh.I., Kalzhanova M.Zh., Abisheva A.S., Akhmetova R.B. Kallmann's syndrome (olfactogenital dysplasia) in women in the practice of an endocrinologist. *Meditsinskii Zhurnal Zapadnogo Kazakhstana*. 2018; 1(57): 58–62 (In Russ.).
2. Maione L., Pala G., Bouvattier C., Trabado S., Papadakis G., Chanson P., Bouligand J., Pitteloud N., Dwyer A.A., Maghnie M., Young J. Congenital hypogonadotropic hypogonadism/Kallmann Syndrome is associated with statural gain in both men and women: a monocentric study. *Eur. J. Endocrinol.* 2019. PII: EJE-19-0537.R2. DOI: 10.1530/EJE-19-0537
3. Bry-Gauillard H., Larrat-Ledoux F., Levailant J.M., Massin N., Maione L., Beau I., Binart N., Chanson P., Brailly-Tabard S., Hall J., Young J. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Morphology in Women With Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism/Kallmann Syndrome: Effects of Recombinant Human FSH. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017; 102(4): 1102–1111. DOI: 10.1210/jc.2016-3799
4. Alnæs M., Melle K.O. Kallmann syndrome. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2019; 139(17). DOI: 10.4045/tidsskr.19.0370
5. Laitinen E.M., Vaaralahti K., Tommiska J., Eklund E., Tervaniemi M., Valanne L., Raivio T. Incidence, phenotypic features and molecular genetics of Kallmann syndrome in Finland. *Orphanet. J. Rare. Dis.* 2011; 6: 41. DOI: 10.1186/1750-1172-6-41
6. Оганова О.А. Диагностика и терапия синдрома Кальмана у мальчика (реальный случай). *Medical Council*. 2013; 1-1: 72–75 (In Russ.).
7. Marhari H., Chahdi Ouazzani F.Z., Ouahabi H.E., Bouguenouch L. Kallmann-de Morsier syndrome: about 3 cases. *Pan. Afr. Med. J.* 2019; 33: 221. DOI: 10.11604/pamj.2019.33.221.11678
8. Swee D.S., 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: 2042018819826889. DOI: 10.1177/2042018819826889
9. Soumya S.L., Cherian K.E., Kapoor N., Paul T.V. Reversible Kallmann Syndrome: Rare Yet Real. *Indian. J. Endocrinol. Metab.* 2019; 23(3): 382–383. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_199_19
10. Iolascon G., Frizzi L., Bianco M., Gimigliano F., Palumbo V., Sinisi A. M., Sinisi A.A. Bone involvement in males with Kallmann disease. *Aging. Clin. Exp. Res.* 2015; 27 Suppl 1: S31–36. DOI: 10.1007/s40520-015-0421-5

Вклад авторов

Бурлуцкая А.В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Коробкина О.Г.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; подготовка, создание опубликованной работы, участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Статова А.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Author contributions

Burlutskaya A.V.

Conceptualisation — concept formation; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Korobkina O.G.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript; preparation and creation of a published work, participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Statova A.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, data collection.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Сведения об авторах / Information about the authors

Бурлуцкая Алла Владимировна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0002-9653-6365

Коробкина Ольга Геннадьевна* — ординатор 1-го года обучения кафедры педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0002-1097-0698

Контактная информация: e-mail: olga_k_17@mail.ru; тел.: +7 (918) 988-71-98;

площадь Победы, д. 1, г. Краснодар, 350007, Россия

Статова Анастасия Васильевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID iD 0000-0003-3632-1386

Alla V. Burlutskaya — Dr. (Sci. Med.), Assoc. Prof., Departmental Head, Department of Pediatrics No. 2, Kuban State Medical University.

ORCID iD 0000-0002-9653-6365

Olga G. Korobkina* — 1st year Resident Physician, Department of Pediatrics No. 2, Kuban State Medical University.

ORCID iD 0000-0002-1097-0698

Contact information: e-mail: olga_k_17@mail.ru; tel.: +7 (918) 988-71-98;

Pl. Pobedy, 1, Krasnodar, 350007, Russia

Anastasiya V. Statova — Cand. (Sci. Med.), Assoc. Prof., Department of Pediatrics No. 2, Kuban State Medical University

ORCID iD 0000-0003-3632-1386

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author