

Клинические рекомендации

Гипогонадизм у детей и подростков

Кодирование по Международной
статистической классификации
болезней и проблем, связанных
со здоровьем:

E23.0 Гипопитуитаризм

E23.3 Дисфункция гипоталамуса, не классифицированная
других рубриках

E28.3 Первичная яичниковая недостаточность

E29.1 Гипофункция яичек

E29.8 Другие виды дисфункции яичек

E29.9 Дисфункция яичек неуточнённая

E30.0 Задержка полового созревания. Конституциональная
задержка полового созревания.

E89.3 Гипопитуитаризм, возникший после медицински
процедур

E89.4 Недостаточность яичников, возникшая пос.
медицинских процедур

E89.5 Гипофункция яичек, возникшая после медицински
процедур

Q96.0 - Q96.4, Q96.8, Q96.9 Синдром Тернера

Q98.0-Q98.2, Q98.4 Синдром Клайнфельтера

Возрастная группа: **дети**

Год утверждения: **202_**

Разработчик клинической рекомендации:

Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов»

Оглавление

<u>ОГЛАВЛЕНИЕ</u>	2
<u>КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА</u>	3
<u>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</u>	4
<u>ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ</u>	5
<u>1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ</u>	7
<u>Определение</u>	7
<u>Этиология и патогенез</u>	7
<u>Эпидемиология</u>	11
<u>Кодирование по МКБ 10</u>	11
<u>Классификация</u>	12
<u>Клиническая картина</u>	13
<u>ДИАГНОСТИКА</u>	15
<u>Жалобы и анамнез:</u>	16
<u>Анамнез</u>	17
<u>Физикальное обследование</u>	18
<u>Лабораторная диагностика</u>	22
<u>Инструментальная диагностика</u>	27
<u>Иная диагностика</u>	29
<u>ЛЕЧЕНИЕ</u>	31
<u>Консервативное лечение</u>	31
<u>Хирургическое лечение</u>	40
<u>Иное лечение</u>	40
<u>РЕАБИЛИТАЦИЯ</u>	40
<u>ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ</u>	41

**ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ, ВЛИЯЮЩАЯ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД
ЗАБОЛЕВАНИЯ**

41

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ В РАЗДЕЛЕ ИСТОЧНИКОВ:

43

Ключевые слова

- Гипогонадизм
 - Гипергонадотропный гипогонадизм
 - Гипогонадотропный гипогонадизм
- Проба с гонадотропин-рилизинг-гормоном
- Костный возраст
- Задержка полового развития
- Гипоплазия яичек
- Синдром Клайнфельтера
- Синдром Шерешевского-Тернера
- Аменорея
- Обратимый гипогонадизм
- Функциональный гипогонадизм
 -
 -

Список сокращений

МКБ 10 - международная классификация болезней 10-го пересмотра

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

Г - гипогонадизм

УДД – УДД уровень доказательности рекомендаций

УУР - уровень убедительности рекомендаций

GPP – сложившаяся клиническая практика

ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон

ДГЭА – дегидроэпиандростерон

ДГЭАс – дегидроэпиандростерон сульфат

ВДКН – врожденная дисфункция коры надпочечников

ЦНС – центральная нервная система

ВЗ – вариантная замена

ГипоГ – гипогонадотропный гипогонадизм

ГиперГ –гипергонадотропный гипогонадизм

ХГЧ – Хорионический гонадотропин человека

рФСГ – рекомбинантный ФСГ

рЛГ- рекомбинантный ЛГ

СК - синдром Клайнфельтера

ФГ- функциональный гипогонадизм

КЗПР – конституциональная задержка полового развития

ИМТ- индекс массы тела

Термины и определения

Гипогонадизм – это патологическое состояние, обусловленное снижением функции половых желез

Гипогонадотропный (центральный, вторичный) гипогонадизм – это патологическое состояние, характеризующееся снижением функции половых желез вследствие снижения способности гипоталамуса секретировать Гн-РГ или гипофиза секретировать ЛГ, ФСГ.

Гипергонадотропный гипогонадизм (первичный)– это патологическое состояние, обусловленное первичным снижением функции гонад, сопровождающее повышением уровня гонадотропинов.

Задержка полового созревания – это отсутствие вторичных половых признаков у девочек после 13 лет, у мальчиков после 14 лет.

Транзиторный гипогонадизм (функциональный) – состояние временного снижения функции половых гонад, самостоятельно проходящее на фоне устранения патологического фактора (например, стресс, острое заболевание, переутомление и т.д.)

Реверсивный (обратимый) гипогонадизм – вариант гипогонадотропного гипогонадизма, на фоне терапии которого отмечается спонтанное восстановление гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.

Аменорея - отсутствие менструаций у женщин репродуктивного возраста.

Первичная аменорея – отсутствие менархе после 15 лет при правильном развитии вторичных половых признаков или после 13 лет при отсутствии развития вторичных половых признаков[1].

Вторичная аменорея - отсутствие менструации три и более цикла подряд на протяжении шести месяцев при ранее регулярном цикле[33].

Костный возраст – критерий биологической зрелости организма, определяемой степенью окостенения костей скелета.

Половой статус – наличие и стадия развития у ребенка вторичных половых признаков на момент обследования.

Пубертат – транзиторный период между детством и половой зрелостью организма, процесс физических, гормональных, физиологических и психологических изменений в организме подростка, которые способствуют развитию вторичных половых признаков и приводят к репродуктивной зрелости индивида.

Минипубертат - Период транзиторной постнатальной активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы

УДД – степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным

УУР – степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации

GPP(англ. good practice point,) - **Сложившаяся клиническая практика** – используется для тезисов-рекомендаций, относящихся к сбору жалоб и анамнеза пациента, физикальному осмотру пациента, а также характеризующих организацию медицинской помощи (организацию медицинского процесса) в случае, если отсутствуют доказательства, полученные на основании результатов систематического поиска и отбора клинических исследований.

1. Краткая информация

Определение

Гипогонадизм — это патологическое состояние, обусловленное снижением функции половых желез.

Комментарии:

До 18 летнего возраста Гипогонадотропный гипогонадизм. сложно дифференцировать с конституциональной задержкой полового развития, в связи с чем, согласно международным рекомендациям, Диагноз «гипогонадизм» в большинстве случаев окончательно может установлен только после завершения периода полового созревания. До этого возраста корректно использование термина «задержка полового развития».

Гипогонадизм может быть установлен в более раннем возрасте: а) в семьях с отягощенным семейным анамнезом по гипогонадизму, где диагноз подтвержден молекулярно-генетически; б) у мальчиков первых шести месяцев жизни (период минипубертата), при сочетании микропениса, крипторхизма и/или гипоплазии яичек и характерных изменениях в гормональном профиле.

В подростковом возрасте диагноз «гипогонадизм» может быть заподозрен при отсутствии вторичных половых признаков у девочек после 13 лет, у мальчиков после 14 лет.

Этиология и патогенез

В зависимости от уровня нарушения выделяют: гипергонадотропный Г. (гиперГ.) (первичный), характеризующий первичным поражением гонад, приводящим к повышению уровней ЛГ, ФСГ и гипогонадотропный Г. (гипоГ.) (вторичный, центральный), возникающий в результате отсутствия или недостаточной стимуляции гонад гонадотропинами. В зависимости от причины и длительности сниженной секреции гонадотропинов гипоГ. может быть функциональным (транзиторным) или перманентным.[74]. Отдельно выделяют «обратимый гипогонадизм», при котором диагноз гипоГ. установлен корректно, однако через несколько лет лечения у пациента отмечается спонтанное восстановление ГГГ оси.

Первичное нарушение функции половых желез при гиперГ. может быть врожденным и приобретенным.

Врожденный гиперГ. возникает вследствие:

- нарушений количественного или качественного состава половых хромосом (45 XO (с. Шерешевского-Тернера) и его мозаичные варианты, 47 XXY (с.

Клайнфельтера) и другие варианты лишней X хромосомы, синдром ломкой X-хромосомы, синдром XXX и т.д.)

- Нарушений закладки гонад (дисгенезии гонад) обусловленные патологическими вариантами нуклеотидных последовательностей в генах, участвующих в их развитии (напр. *WT1*, *DAX1*, *SF-1*, *LHX9*, *LIM1*, *PAX2*, *GATA4*, *EMX2*, *WNT4*, *SOX3*, *SOX9*, *FGF9*, *PGD2*, *DAX1*, *WNT4*, *FOXL2*, *RSP01*, *β-catenin*)
- При нарушениях стероидогенеза, приводящих к снижению синтеза половых стероидов (дефицит 17 β-HSD, дефицит 3 β-HSD, дефицит CYP17, дефицит 5α-редуктазы)
- При резистентности рецепторов к действию гонадотропинов, половых стероидов (синдром нечувствительности к андрогенам, синдром резистентности к эстрогенам, синдром резистентности к ЛГ)

Приобретенные формы Гипер.Г возникают вследствие гибели ткани половых желез под воздействием внешних факторов (инфекционные, токсические, травмирующие, облучение).

Гипогонадотропный гипогонадизм (ГипоГ.) обусловлен отсутствием или снижением способности гипоталамуса секретировать ГнРГ или способности гипофиза секретировать ЛГ, ФСГ, что приводит к гипоплазии стероидогенных клеток гонад и незрелости герминативных клеток. ГипоГ. так же может быть врожденным и приобретенным.

К развитию изолированного врожденного ГипоГ. чаще приводит дефицит ГнРГ, возникающий вследствие аномалий развития ЦНС; патологических вариантных замен в генах, участвующих в закладке, миграции и развитии нейронов, продуцирующих ГнРГ и в созревании нейронной сети ГнРГ, а также вследствие нарушения чувствительности рецептора к Гн-РГ (Таб.1)[2, 117].

В основе развития врожденного ГипоГ., сочетающегося с дефицитом других тропных гормонов лежат нарушения закладки гипоталамо-гипофизарных структур и/или развития гормон-продуцирующих клеток аденогипофиза, включающих гонадотрофы. В настоящее время идентифицировано около 40 генов-кандидатов, нарушения в которых приводят к возникновению как изолированного ГипоГ, так и в составе гипопитуитаризма таб.1 [65, 101]. В зависимости от того в каком гене выявлена патогенная замена наследование заболевания возможно по X-сцепленному рецессивному, аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному типу и по типу олигогенизма (наличие у одного пациента мутаций двух и более генов, ассоциированных с заболеванием), кроме того имеет место неполная пенетрантность и вариабельная экспрессия генов.

Таб.1 Гены, ВЗ в которых ассоциированы с развитием ГипоГ.

Патогенез	Гены
-----------	------

Нарушение эмбриональной миграции ГнРГ секретирующих нейронов	ANOS1, FGFR1, FGF8, FGF17, IL17RD, DUSP6, SPRY4, FLRT3, KLB, PROK2, PROKR2, HS6ST1, CHD7, WDR11, SEMA3A, SEMA3E, IGSF10, SMCHD1, CCDC141, FEZF1
Нарушение пульсовой секреции ГнРГ	TAC3, TACR3, KISSIR, GNRH1
Нарушение формирования гипоталамо-гипофизарной области	NR0B1 (DAX1), NR5A1, SRA1, HTSX-1, LHX3, PROP-1, SOX2
Нарушение функционирования гипофиза	GNRHR, FSHB, LHB
Гипогонадизм ассоциированный с ожирением	LEP, LEPR, PC1
Гипогонадизм ассоциированный с нейродегенеративными заболеваниями	Синдром Гордона Холмса: мозжечковая атаксия± дистрофия сетчатки (PNPLA6, RNF216, OTUD4, STUB1) 4Н синдром: гипомиелинизация, гиподонтия (POLR3A, POLR3B) Варбург микросиндром: микроцефалия, микрокорния, задержка психического развития, зрительная атрофия (RAB3GAP1, RAB3GAP2, RAB18, NBC1D20) DMXL2: неиммунный инсулинзависимый сахарный диабет, гипогликемия, вторичный гипотиреоз, задержка психического развития, периферическая демиелинизирующая сенсорно-моторная полинейропатия

Врожденный ГипоГ. так же может являться составным компонентом ряда синдромальных патологий — синдром Прадера—Вилли, синдром Лоуренса—Бардия— Бидля и др., при которых так же снижается секреция ГН-РГ.

Приобретенные формы ГипоГ. обусловлены заболеваниями гипоталамо-гипофизарной области или воздействиями на нее, приводящими к нарушению ее регуляции или функции такими как постэнцефалитические изменения, посттравматические изменения; воздействие радиации (в том числе лучевой терапия по поводу онкологических заболеваний), опухолевые процессы; гранулематозные заболевания (туберкулез, саркоидоз), сопровождающиеся поражением гипоталамо-гипофизарной области, прием ряда лекарственных препаратов.

Комментарии:

В последние годы, в связи с достижениями в лечении онкологических заболеваний, отмечается увеличение частоты приобретенных форм как первичного, так и вторичного гипогонадизма среди пациентов с онкологическими заболеваниями в анамнезе.

Транзиторный (функциональный) гипогонадизм возникает на фоне хронического стресса, чрезмерных физических нагрузок, критического снижения массы тела, тяжелой соматической патологии, в том числе при ряде заболеваний эндокринной системы — синдром Иценко—Кушинга, тиреотоксикоз, пролактинома, соматотропинома и т. д.) при нарушениях функции печени, почек, под действием лекарственных препаратов (ятрогенный гипогонадизм).

Ведущими в патогенезе возникновения функционального г. (ФГ) являются нарушения секреции нейропептидов влияющих на секрецию ГнРГ: нейропептид Y (NPY), кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), лептин, грелин и β -эндорфин. Так, при ФГ на фоне стресса повышена секреция кортикотропинрилизинг гормона (КРГ), который подавляет электрофизиологическую активность импульсного генератора ГнРГ. Кроме того, повышение продукции КРГ стимулирует выработку адренокортикотропного гормона (АКТГ) и β -эндорфина, обладающих самостоятельным ингибирующим действием на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось.

При чрезмерных физических нагрузках и потере массы тела в бóльшей степени наблюдается нарушение секреции NPY, лептина и грелина. Снижение концентрации лептина сопровождается снижением импульсной секреции ЛГ и приводит к активизации адренергической системы, повышению секреции КРГ и NPY, что стимулирует секрецию АКТГ и кортизола, приводя к подавлению секреции ГнРГ и ЛГ. Высокие концентрации грелина, подавляющего активность гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [23],отмечаются после потери массы тела, индуцированной диетой или хирургических вмешательствах, при неадекватном пищевом поведении (даже на фоне нормального калоража).

В основе конституциональной задержки полового развития могут лежать те же генетические механизмы, что и при перманентном или обратимом изолированном ГипоГ., Однако, влияние эпигенетических механизмов, нейрональной сети, участвующей в созревании нейронов ГнРГ, различной пенетрантности и вариабельности экспрессии генов, может приводить к более поздней активации гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [36, 74, 82].

Эпидемиология

Распространенность различных форм гипогонадизма зависит от патогенеза заболевания: среди врожденных форм наиболее часто встречаются хромосомные аномалии, среди приобретенных — травмы и токсические воздействия, а также опухоли головного мозга.

Наиболее частой причиной развития ГиперГ. у лиц обоих полов являются хромосомные аномалии, приводящие к нарушению закладки гонад или их развития. Так, среди женщин распространенность синдрома Шерешевского—Тернера, обусловленного отсутствием или аномальным строением X-хромосомы, колеблется от 1:2000 до 1:5000 новорожденных девочек. Среди мужчин частота синдрома Клайнфельтера, обусловленного наличием дополнительной одной и более X-хромосомы у лиц мужского пола, колеблется от 1:500 до 1:700 новорожденных мальчиков. Другие формы врожденного первичного гипогонадизма, такие как дефекты ферментов, участвующих в биосинтезе стероидных гормонов, резистентность к гонадотропинам, встречаются значительно реже.

Распространенность врожденных форм ГипоГ. составляет примерно 1:8000—1:10000 новорожденных с изолированными формами и 1:4000—1:10000 новорожденных при сочетанном дефиците тропных гормонов, в зависимости от популяции. Распространенность гипогонадотропного гипогонадизма среди мужчин в 5 раз выше, чем среди женщин.

Наиболее частыми причинами возникновения приобретенного гипоГ. являются оперативные вмешательства на гипоталамо-гипофизарной области и травмы головы.

Кодирование по МКБ 10

E23.0 Гипопитуитаризм

E23.3 Дисфункция гипоталамуса, не классифицированная в других рубриках

E28.3 Первичная яичниковая недостаточность

E29.1 Гипофункция яичек

E29.8 Другие виды дисфункции яичек

E29.9 Дисфункция яичек неуточнённая

E30.0 Задержка полового созревания. Конституциональная задержка полового созревания.

E89.3 Гипопитуитаризм, возникший после медицинских процедур

E89.4 Недостаточность яичников, возникшая после медицинских процедур

E89.5 Гипофункция яичек, возникшая после медицинских процедур

Q96.0 - Q96.4, Q96.8, Q96.9 Синдром Тернера

Q98.0-Q98.2, Q98.4 Синдром Клайнфельтера.

Классификация

Гипергонадотропный (первичный) гипогонадизм:

Врожденные формы

- Анеуплоидии половых хромосом (синдром Клайнфельтера, синдром Шерешевского-Тернера, дисгенезия гонад 46,XX, дисгенезия гонад 46,XY, различные варианты мозаицизма)
- Синдромальные формы гипогонадизма (синдром Вольфрама, синдром Альдрема и др.)
- Мутации генов рецепторов ЛГ и ФСГ, нарушения пострецепторного сигналинга (мутации гена GNAS при синдроме Олбрайта)
- Нарушения биосинтеза стероидов (липоидная гиперплазия надпочечников, дефицит 17- α -гидроксилазы, дефицит 17- β -гидроксистероиддегидрогеназы тип 3, дефицит 17,20-лиазы, дефицит 3- β -гидроксистероиддегидрогеназы тип 2, дефицит цитохрома P450, дефицит ароматазы)
- Нарушения действия стероидов (синдром резистентности к андрогенам, синдром резистентности к эстрогенам)
- Миотоническая дистрофия
- Врожденная анорхия

Приобретенные формы

- Инфекционные поражения гонад
- Радиационное поражение
- Синдром регрессии яичек
- Орхит
- Ранняя недостаточность яичников
- Травматическое поражение
- Операционное лечение
- Химиотерапия (алкилирующие и антинеопластические агенты)
- Аутоиммунные заболевания
- Прием токсичных веществ

- Прием лекарственных препаратов, блокирующих синтез половых гормонов (блокаторы стероидогенеза, блокаторы ароматазы и т. д.)

Гипогонадотропный (вторичный) гипогонадизм:

Врожденные формы

- Нарушения секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (синдром Кальмана в сочетании с аносмией и без)
- Изолированное нарушение секреции гонадотропинов
- Пангипопитуитаризм
- Мозжечковые атаксии с гипогонадизмом (атаксия Фридрейха, синдром Маринеско—Шегрена, синдром Луи—Барр и др.)
- Врожденная гипоплазия коры надпочечников (дефект DAX-1 гена)
- Синдромальные формы (синдром Прадера-Вилли, синдром Барде—Бидля и др.)

Приобретенные формы (включая функциональный гипогонадизм)

- Инфекционные и опухолевые поражения гипоталамуса, серого бугра и гипофиза, в том числе оказывающие масс-эффект
- Гиперпролактинемия, в том числе на фоне приема антипсихотических препаратов
- Гиперандрогения на фоне декомпенсации врожденной дисфункции коры надпочечников (дефицит 21-гидроксилазы, дефицит 11-бета-гидроксилазы)
- Лучевая терапия
- Химиотерапия
- Аутоиммунные заболевания
- Инфекционные заболевания, затрагивающие хиазмально-селлярную область)
- Апоплексия гипофиза
- Прием лекарственных препаратов (аналоги ГнРГ, половые стероиды, глюкокортикоиды, опиаты и др.)
- Хронические тяжелые декомпенсированные заболевания

Конституциональная задержка полового развития(КЗПР)

Клиническая картина

Общими клиническими проявлениями для всех врожденных форм Г. являются: отсутствие развития молочных желез и отсутствие менархе у девочек; недоразвитие наружных половых органов, отсутствие роста волос в андрогензависимых зонах, гипоплазия яичек у мальчиков. У пациентов отсутствует характерное поло-специфическое перераспределение подкожно-жировой клетчатки по женскому или мужскому типу соответственно.

Вследствие отсутствия влияния половых гормонов отмечается развитие диспропорции тела за счет удлинения нижнего сегмента относительно туловища («евнухоидное» строение). У мальчиков сохраняется «высокий» тембр голоса, возможно развитие гинекомастии.

При приобретенных формах гипогонадизма, возникших после начала пубертата и соответственно какого-то периода действия половых гормонов на организм, клиническими проявлениями гипогонадизма у девочек будут: замедление развития или уменьшение в

размере молочных желез, нарушения менструального цикла с последующим развитием вторичной аменореи, у мальчиков будет отмечаться снижение роста волос на лице, исчезновение поллюций, недостаточное развитие мышечной массы, уменьшение объёма и плотности яичек, возможно развитие гинекомастии.

Особенности клинической картины при наиболее распространенных нозологических формах Г.

Синдром Шерешевского—Тернера (СШТ)— см. соответствующий протокол.

Синдром Клайнфельтера — наиболее частая причина гипергонадотропного гипогонадизма среди мужчин. СК обусловлен наличием дополнительной одной и более X-хромосомы при наличии одной Y хромосомы (47,XXY, 47,XXY/46,XY, 48,XXXU и т. д.). Наличие дополнительной X хромосомы обусловлено нарушением мейоза в процессе формирования половых хромосом либо нарушением митоза в период развития зиготы (характерно для мозаичных вариантов). Классическими проявлениями СК являются гипоплазированные яички (менее 2,5 см), гинекомастия, «евнухоидные» пропорции. В допубертатном возрасте СК может быть заподозрен при наличии крипторхизма и микропениса. В период полового созревания у части пациентов наблюдается спонтанный пубертат с хорошей вирилизацией. В этом случае подозрение на СК возникает при наличии несоответствия между степенью вирилизации и уменьшенным объемом яичек.

У больных с СК часто имеются пороки развития внутренних органов: нарушение функции сердечно-сосудистой, мочевыводящей системы, органов зрения; у части пациентов могут наблюдаться задержка умственного развития, трудности контакта со сверстниками, трудности в обучении[47].

Синдром Нунан (см. синдромальная задержка роста)— относительно частое заболевание, наследующееся аутосомно-доминантно и имеющее схожие фенотипические черты с синдромом Шерешевского—Тернера при нормальном кариотипе. Синдром Нунан одинаково часто встречается у девочек и мальчиков. Характерны соматические нарушения: синдромальная низкорослость, короткая шея с крыловидными складками, «бочкообразная» грудная клетка, легкий птоз, аномалии кистей, ушных раковин, мочевыводящей и сердечно-сосудистой систем (80% больных имеют пороки сердца). Репродуктивная функция у лиц женского пола редко нарушена, тогда как у лиц мужского пола наблюдается крипторхизм, гипоплазия яичек, и в пубертатном возрасте — гипергонадотропный гипогонадизм.

Таб. 1 Центральный (гипогонадотропный) гипогонадизм и ассоциированные фенотипические проявления

ген	OMIM	фенотип
KAL1 (ANOS1)	#308700	Бимануальная синкenezия, односторонняя агенезия почки, расщепление неба агенезия зубов, атаксия, нистагм, аномалия уха, снижение слуха
FGF8 FGFR1	#612702 #147950	Расщепление неба/заячья губа, синдактилия, агенезия зубов, снижение слуха, бимануальная синкenezия, аномалии уха, срединные дефекты лица, атрезия хоан, колобома, порок сердца
PROK2 PROKR2	# 610628 #244200	Нарушение сна, высокое (готическое) небо, бимануальная синкenezия, снижение слуха, гиподонтия, ожирения, нистагм
CHD7	#612370	Колобома, пороки сердца, атрезия хоан, задержка роста, аномалия половых органов и уха
NELF	#614838	-
HS6ST1	#614880	Заячья губа/расщепление неба, клинодактилия
WDR11	#614858	-
SEMA3A	#614897	-

Диагностика

Клинические проявления гипогонадизма зависят от возраста обследования определяются периодическим характером активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы.

Комментарии:

В период внутриутробного развития у девочек яичники функционально неактивны, тогда как у мальчиков яички характеризуются высокой гормональной активностью, обеспечивая формирование наружных и внутренних половых органов, опущение яичек в мошонку.

К моменту рождения у мальчиков уровень половых гормонов снижается, а с 6-7 дня постнатального развития вновь происходит транзиторная повышение гонадотропинов и половых стероидов в сыворотке крови или период минипубертата. У новорожденных мальчиков максимальная концентрация гонадотропинов, преимущественно ЛГ, наблюдается в период 3–12 недель жизни, затем постепенно снижается до препубертатных значений к 6 месяцу жизни. Пик секреции тестостерона приходится на 4 – 12 недели жизни и снижается до препубертатного уровня к 6 -9 месяцу. Минипубертат у мальчиков ассоциирован с увеличением объема яичек и пролиферацией клеток Сертоли и Лейдига[48, 117].

Новорожденные девочки имеют менее выраженный пик секреции ЛГ по сравнению с мальчиками, но значительное повышение ФСГ в период 2 – 12 недель постнатального развития. С 4 месяца жизни уровень ФСГ постепенно снижается, но может оставаться в определяемых значениях до 3 – 4 летнего возраста[24]. Близкий к пубертатным значениям уровень эстрадиола сохраняется до 6-9 месяцев жизни. Минипубертат у девочек сопровождается пролиферацией клеток гранулезы и развитием овариальных фолликулов [58].

Период транзиторной постнатальной активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы сменяется ювенильной паузой или нейтральным периодом, когда уровень половых гормонов снижается до допубертатного уровня.

- Пубертат – следующий период активации гонадотропной секреции и половых желез, который происходит в возрастном промежутке девочек 8-13 лет, у мальчиков 9-14 лет. В этот период происходит развитие вторичных половых признаков и становление репродуктивной функции. Начало пубертата определяется способностью центральной нервной системы индуцировать импульсную секрецию синтез гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ).

Жалобы и анамнез:

В раннем возрасте у девочек жалобы отсутствуют.

У мальчиков, родители могут обратиться с жалобами на микропенис, отсутствие яичек в мошонке.

В подростковом возрасте ведущими жалобами у девочек будут: отсутствие или медленные темпы развития молочных желез, отсутствие менструаций, у мальчиков – отсутствие увеличения полового члена, отсутствие лобкового оволосения, высокий тембр голоса.

При сборе жалоб рекомендуется уточнить [27]:

- снижение или отсутствие обоняния, характерное для синдрома Кальмана;
- снижение слуха;
- нарушение зрения.

Комментарии: Для СК характерны жалобы на высокий рост, может отмечаться развитие гинекомастии, трудности в обучении, перемены настроения и склонность к депрессивным состояниям [26]. УДД 3. УУР В. Для СШТ характерно отставание в росте [45]. Для синдромальных форм гипогонадизма (синдром Прадера-Вилли, Рубинштейна-Тейби) жалобы будут определяться характерными признаками синдрома [37, 54].

Анамнез

Рекомендуется выяснить:

- **семейный анамнез:** сроки появления вторичных половых признаков и течение пубертата у ближайших родственников; наличие гипогонадизма, бесплодия у родственников.
- *Комментарий:* поздние сроки начала полового развития среди ближайших родственников позволяют заподозрить КЗПР, тогда как наличие в семье родственников с гипогонадизмом, указывает на его врожденный генетически - детерминированный характер.
- **особенности перинатального, неонатального периодов:** оценка антропометрических показателей при рождении, информация о течение неонатального периода и наличии врожденных пороков развития, оценить нервно-психическое развитие ребенка, становление навыков речи, когнитивные функции.

Комментарии: для некоторых синдромальных форм гипогонадизма. Характерна задержка психического и умственного развития [54], наличие врожденных пороков развития так же позволяет предполагать синдромальный вариант гипогонадизма.

- наличие в анамнезе хронических заболеваний и перенесенных операций. пороки развития почек, пороки развития лицевого черепа пороки развития сердечно-сосудистой системы, онкологические заболевания (для лечения которых проводились химио- или лучевая терапия), воспалительные заболевания гонад, системные воспалительные заболевания, травмы головы, лечение цитостатиками или проведение иммуносупрессивной терапии, оперативные вмешательства по поводу крипторхизма, паховой грыжи, пороков развития мочевыделительной системы.

Комментарии: для некоторых форм гипоГ. характерно сочетание с пороками развития других органов и систем (см. Таб.)

Рекомендуется собрать следующие сведения:

- наличие крипторхизма у родственников. Наибольшее диагностическое значение имеет двусторонний паховый крипторхизм[5, 17, 19, 41].
- расщелины губы и/или неба у родственников [110, 117];
- наличие родственников со сниженным обонянием, слухом[27, 64];
- выявить особенности полового развития родственников
- наличие родственников с бесплодием

Рекомендуется при сборе анамнеза

уточнить темпы роста за последние 2-3 года

определить сроки и последовательность появления вторичных половых признаков:

время появления лобкового оволосения, изменения тембра голоса

у девочек становить возраст начала увеличения молочных желез,

у мальчиков возраст начала увеличения объема яичек, увеличения наружных половых органов.

Физикальное обследование

Рекомендуется у пациентов с задержкой полового развития проводить антропометрию с оценкой SDS роста и скорости роста[25]. УДД 1. УУР А.

Рекомендуется провести анализ кривой роста. УДД 2. УУР В.

Пациенты с гипоГ. могут иметь средние показатели скорости роста, при этом отсутствует пубертатный скачок роста [27, 110]

Комментарии: Для КЗПР характерно отставание роста (ниже 3-й перцентили) на протяжении всего периода детства, и поздний «ростовой скачок» с достижением нормального конечного роста [75].

Для СШТ и мозаичных форм дисгенезии гонад характерны низкая скорость роста с раннего возраста, отсутствие пубертатного скачка и низкий конечный рост [45, 54, 76].

Для СК характерны высокие темпы роста.

Рекомендуется провести измерение роста сидя с целью определения длины сегментов тела и их соотношения характеризующего пропорции тела [75, 77].

Комментарии: Для Г. чаще характерно формирование евнухоидных пропорций тела, которые характеризуются увеличением длины конечностей относительно туловища [61, 77].

Исключение составляют пациенты с синдромальными формами Г., демонстрирующие характерные параметры роста и фенотипические черты имеющегося синдрома.

Рекомендуется оценить индекс массы тела (ИМТ) и SDS ИМТ.

Патологические состояния, ассоциированные с крайними колебаниями массы тела, как дефицит массы тела ($\text{SDS ИМТ} < 2 \text{ SD}$), так и морбидное ожирение – являются причиной развития функциональной формы гипоГ.

Комментарии:

При дефиците массы тела до периода пубертата, будет наблюдаться задержка полового развития. При возникновении дефицита массы после старта пубертата вероятно стагнация прогрессии вторичных половых признаков и развитие вторичной аменореи у девочек.

Функциональная задержка полового развития при ожирении чаще характерна для мальчиков, тогда как у девочек оно сопровождается ускорением полового развития.

Сочетание Г. и ожирения характерно для генетических синдромов: Прадера –Вилли, Лоуренса-Муна-Барде-Бидля, Боресона-Форсмана-Лемана [54].

С целью выявления гипогонадизма у мальчиков:

Рекомендуется:

Проводить осмотр наружных половых органов в периоды мини-пубертата и пубертата. Оценивать локализацию и объем яичек, внешний вид наружных половых органов, расположение меатуса. Клиническими проявлениями врожденного гипогонадизма могут быть двусторонний паховый крипторхизм (у 30 – 50% пациентов), малый размер яичек, микропенис (у 20 – 40% пациентов)[5, 17, 19, 41, 53, 107].

Комментарии:

Микропенис определен как морфологически нормальный половой член длина которого меньше средней длины для данного возраста на $2,5\text{SD}$ и более. У доношенного новорожденного половой член менее 2,5 см определен как микропенис[48].

Тяжелые аномалии строения наружных половых органов, такие как расщепление мошонки, проксимальные формы гипоспадии, двойственное строение гениталий при рождении, характерны для заболеваний, сопровождающихся нарушениями биосинтеза либо действия андрогенов в период раннего внутриутробного развития[48, 53, 106].

Рекомендуется

При выявлении клинических признаков гипогонадизма в неонатальном периоде проведение оценки уровня глюкозы крови, исследование соматомедина С и свободного тироксина с целью выявления сочетанного дефицита тропных гормонов – гипопитуитаризма [48]

Комментарии:

Гипогликемия в неонатальном периоде может быть проявлением дефицита гормона роста и /или вторичного гипокортицизма[48].

Рекомендуется

Проводить клиническую оценку полового развития и его прогрессии по классификации Таннер. Для оценки объема яичек использовать орхидометр Прадера.

Рекомендуется установить задержку полового развития при объеме яичек менее 4 мл у мальчиков старше 14 лет [61, 63, 77].УДД 1. УУР А.

Комментарии:

Признаком инициации пубертата у мальчиков является увеличение объема яичек. Появление лобкового оволосения при объеме яичек менее 4 мл определяется как адренархе и не является признаком физиологического пубертата. [117]

Для СК характерно несоответствие объема яичек стадии полового развития. При инициации пубертата объем яичек увеличивается до 6 – 8 мл, а затем может уменьшиться[84].

Рекомендуется провести пальпацию грудных желез у мальчиков с целью исключения гинекомастии.

Комментарии:

Гинекомастия при наличии задержки полового развития и/или малом объеме яичек характерна для СК и сохраняется в течение всего пубертатного периода в отличие от физиологической юношеской гинекомастии, которая носит транзиторный характер [26].

С целью выявления гипогонадизма у девочек:

Рекомендуется проводить осмотр в период пубертата для оценки развития вторичных половых признаков по классификации Таннера: развитие молочных желез, лобковое оволосение, появление менархе [17, 117].

Комментарии:

Гипогонадизм у девочек не имеет специфических клинических проявлений при осмотре в допубертатном периоде.

Рекомендуется:

Установить задержку полового развития у девочек старше 13 лет при отсутствии роста молочных желез либо при отсутствии прогрессирования вторичных половых признаков после физиологического старта пубертата [4, 77].

Установить задержку полового развития у девочек в случае отсутствия менархе при достижении возраста 15 лет (первичная аменорея) [94, 117].

Комментарии:

Наличие пубархе при отсутствии роста молочных желез определяется у 88% девочек в возрасте старше 13 лет с генетически подтвержденным гипоГ.[94].

Спонтанный рост молочных желез выявляется у 50% девочек с гипоГ. скудные нерегулярные менструации наблюдаются у 10% девочек с гипоГ.[94].

Рекомендуется при осмотре обратить внимание на наличие фенотипических признаков, ассоциированных с гипогонадизмом [20, 27, 64, 67]:

- Оценить функцию обоняния, зрения и слуха;
- Расположение зубов, формирование прикуса;
- Состояние костной системы: наличие сколиоза, аномалии развития конечностей;
- Состояние сердечно-сосудистой системы
- Состояние кожи;
- Когнитивные функции и особенности поведения.

Таблица. Фенотипические признаки, ассоциированные с врожденным гипоГ.

Фенотипический признак	Гены, при поражении которых встречаются указанные фенотипические черты
Аносмия или гипоосмия;	KAL1, NELF, CHD7, HS6ST1, FGF8/FGFR1, PROK2/PROKR2
Расщелина губы и/или неба;	FGF8/FGFR1, CHD7
Нарушение слуха / нейросенсорная тугоухость;	SOX 10, CHD7
Нарушения зрения / гипоплазия зрительного нерва;	HESX1, SOX2
Колобома;	CHD7
Бимануальная синкинезия;	KAL1
Агенезия зубов и аномалии пальцевых костей;	FGF8/FGFR1
Агенезия почки или пороки развития мочевых путей;	KAL1, FGF 8
Недостаточность коры надпочечников;	
Ожирение	

	NROB1 (DAX1) – врожденная гипоплазия надпочечников LEP, LEPR
--	--

Лабораторная диагностика

Гормональные исследования.

- Рекомендуется:

при подозрении на гипогонадизм и дифференциальной диагностики его форм проводить гормональное обследование в периоды активного функционирования системы гипоталамус-гипофиз -гонады: минипубертат (оптимально с 30 по 180 день жизни) и пубертат: девочки >13 лет, мальчики > 14 лет. УДД - 2 УРР -2.

Комментарии:

У девочек в связи с отсутствием врожденных клинических проявлений гипогонадизма гормональные исследования в период минипубертата проводятся только при наличииотягощённого семейного анамнеза по гипоГ. У мальчиков гормональные исследования рекомендуется проводить в период минипубертата при наличии врожденных проявлений гипогонадизма и/или отягощенного семейного анамнеза.[72].

Для интерпретации результатов гормонального исследования необходимо использовать нормативы, разработанные для периода мини-пубертата.[25, 89]

Не рекомендуется проведение исследования ЛГ, ФСГ и половых стероидов в возрасте от 6 мес. до 13 лет у девочек и 14 лет у мальчиков, за исключением пациентов с подозрением на СШГ или СК, когда повышение гонадотропинов может выявляться и в допубертатном возрасте[16].

С целью диагностики гипогонадизма в нейтральном периоде у мальчиков возможно исследование уровня АМГ. Для оценки данного показателя следует использовать возрастные нормативы [18].

- Рекомендуется:

оценивать базальный уровень гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ) в качестве метода дифференциальной диагностики ГиперГ и гипоГ. Повышение уровней гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ) выше возрастных норм при сниженных значениях половых стероидов позволяет диагностировать ГиперГ.

- Рекомендуется:
у мальчиков при подозрении на гипоГ. исследование тестостерон общий, ингибин В, АМГ, у девочек –эстрадиол, ингибин В, УДД 3, УРР В

- Рекомендуется:
оценивать базальный уровень гонадотропных гормонов в качестве скринингового метода дифференциальной диагностики ГипоГ. и КЗПР.

Базальный уровень ЛГ $> 0,65$ ЕД/л свидетельствует в пользу КЗПР. УДД 3 УРР С.

Базальное содержание ФСГ $< 1,2$ ЕД/л, ЛГ $< 0,6$ ЕД/л, тестостерона $< 2,0$ нмоль/л в крови свидетельствуют в пользу гипоГ. у мальчиков [18, 46, 52, 73, 93, 111, 115].

Базальное содержание ЛГ в сыворотке крови $< 0,9$ ЕД/л, ФСГ $< 2,5$ ЕД/л, неопределяемый/низкий уровень эстрадиола свидетельствуют в пользу гипоГ. у девочек [18, 105].

- Рекомендуется:
определять содержание ингибина В в сыворотке крови для дифференциальной диагностики гипогонадотропного гипогонадизма и конституциональной задержки полового развития УДД - 2 УРР - В

Комментарии:

Определение содержания ингибина В в сыворотке крови для дифференциальной диагностики гипогонадотропного гипогонадизма и конституциональной задержки полового развития у мальчиков по чувствительности и специфичности сопоставимо с тестом с аналогом гонадотропин-рилизинг гормона, при меньшей стоимости, а методика исследования проще теста с аналогом гонадотропин-рилизинг гормона[6].

Содержание ингибина В < 35 пг/мл на стадии полового развития G1 и < 65 пг/мл на стадии полового развития G2 свидетельствует в пользу гипогонадотропного гипогонадизма у мальчиков[28]. Содержание ингибина В < 20 пг/мл характерно для гипогонадотропного гипогонадизма у девочек[39].

- Рекомендуется:
проведение пробы с аналогом гонадотропин-рилизинг-гормоном у мальчиков при КВ > 12 лет, у девочек при КВ > 11 лет
с целью дифференциальной диагностики гипогонадотропного гипогонадизма и конституциональной задержки полового развития УДД - 2 УРР –В

Методика проведения пробы с аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона:
определяется базальный уровень ЛГ и ФСГ крови, вводится препарат аналог ГнРГ короткого действия, на фоне стимуляции определяется в динамике уровень ЛГ и

ФСГ крови. Препараты ГнРГ, использующиеся для пробы, и временные точки забора крови представлены в таблице

Критерии оценки пробы с аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона: повышение ЛГ в сыворотке крови >8 Ед/л на фоне стимуляции исключает Гипог. < 5 Ед/л – подтверждает гипогонадотропный гипогонадизм; >5 но < 8 Ед/л требует дополнительного обследования и динамического наблюдения[10, 99, 111, 114].

○ **Таблица.** Варианты проведения пробы с препаратом гонадотропин-рилизинг гормона.

Препарат	Доза	Способ введения	Время забора крови	Определяемые гормоны
Бусерелин	300 мкг	интраназально	0, 1 ч, 4ч	ЛГ и ФСГ
Диферелин/ Декапептил	100 мкг	п/к	0, 1 ч, 4ч	

Комментарии:

В настоящее время отсутствуют лабораторные методы диагностики, позволяющих с высокой точностью дифференцировать гипог. и КЗПР. Комбинация двух и более диагностических инструментов повышает чувствительность и специфичность диагностики гипогонадотропного гипогонадизма[32]. Результат теста может быть недостоверен при костном возрасте менее 11 лет у девочек и 12 лет у мальчиков

Соотношение максимального уровня гонадотропных гормонов после стимуляции аналогом гонадотропин-рилизинг гормона (коэффициент $ЛГ_{max}/ФСГ_{max}$) $<1,0$ может служить дополнительным критерием, подтверждающим наличие гипогонадотропного гипогонадизма у мальчиков

Отсутствуют четкие критерии оценки теста с аналогом гонадотропин-рилизинг гормона для дифференциальной диагностики гипогонадотропного гипогонадизма и конституциональной задержки полового развития у девочек[105].

Тест с аналогом гонадотропин-рилизинг гормона в менее чем 0,5% может быть ложно-отрицательным (подъем ЛГ > 8 ЕД/л при наличии гипог.)

- **Рекомендуется:**

с целью дифференциальной диагностики гипогонадотропного гипогонадизма и конституциональной задержки полового развития у мальчиков проводить тест с хорионическим гонадотропином человека. УДД - 4УРР –4

Комментарии: Существует несколько протоколов проведения пробы с ХГ, наиболее применяемый в РФ – трехдневный.

Методика проведения пробы с хорионическим гонадотропином человека:

3-х дневный тест: определяется содержание тестостерона в крови с 08:00 до 10:00, внутримышечно вводится хорионический гонадотропин человека 1500 МЕ на инъекцию три дня последовательно, через 24 часа после последней инъекции определяется содержание тестостерона в крови с 08:00 до 10:00. Содержание тестостерона после стимуляции хорионическим гонадотропином человека $< 3,6$ нмоль/л свидетельствует в пользу диагноза ГипоГ.[43, 92, 104].

Комментарии:

Тест основан на способности гонад адекватно секретировать тестостерон в ответ на стимуляцию хорионическим гонадотропином человека только при условии предыдущего воздействия гонадотропинов на гонады. При гипогонадотропном гипогонадизме, в отличие от конституциональной задержки полового развития, воздействие гонадотропинов в период внутриутробного развития и мини-пубертат отсутствует, поэтому секреция тестостерона в ответ на стимуляцию снижена.

При сомнительных результатах 3-х дневной пробы или с целью одновременного проведения пробы и стимуляции полового развития, 3-х недельного теста: определяется содержание тестостерона в крови с 08:00 до 10:00, внутримышечно вводится хорионический гонадотропин человека - 1500 МЕ на инъекцию, 2 раза в неделю, в течение трех недель, через 24 часа после последней инъекции определяется содержание тестостерона в крови. Уровень $< 9,5$ нмоль/л (3-х недельный тест) свидетельствует в пользу диагноза ГипоГ.[43, 92, 104].

- Рекомендуется

Мальчикам при недостаточной информативности других методов дифференциальной диагностики гипогонадотропного гипогонадизма и конституциональной задержки полового развития проводить оценку гормональных показателей после введения препарата тестостерона (прайминг) УДД-3 УРР-В

Методика проведения теста: смесь эфиров тестостерона 100 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней в течение трех месяцев. Содержание ингибина В $\geq 94,7$ пг/мл после

последней инъекции свидетельствует в пользу конституциональной задержки полового развития [39].

- Рекомендуется:
девочкам при подозрении на ГипоГ. с первичной и вторичной аменореей проводить пробу с гестагенами УДД - 3 УРР – В

Методика проведения теста с гестагенами: препарат, содержащий гестагены: микронизированный прогестерон 200 мг/сут 6 дней или аналог природных гестагенов (дидрогестерон) 20 мг/сут 10 дней

Оценка теста: отсутствие кровянистых выделений через 3-7 дней после отмены препарата свидетельствует о слабой пролиферативной трансформации вследствие выраженной недостаточности эстрогенных влияний.

Противопоказания для проведения теста: допубертатный размер матки, содержание эстрадиола в крови < 60 пмоль/л, размер эндометрия < 8 мм[3].

Комментарии:

Тест позволяет оценить эстрогенную насыщенность, функциональное состояние эндометрия.

- Рекомендуется при подозрении на наличие гипогонадотропного гипогонадизма в комбинации с дефицитом других гормонов гипофиза на или функционального гипогонадизма, связанного с другими эндокринными заболеваниями, исследовать гормональные показатели (ТТГ, Т4 свободный, пролактин, АКТГ, ИФР1, кортизол) и/или биохимические показатели (глюкоза) в зависимости от клинической картины заболевания .
- Рекомендуется:
включать в алгоритм обследования при доказанном гипогонадотропном гипогонадизме биохимические тесты, для исключения гемохроматоза: железо, ферритин, коэффициент насыщения трансферрина
- Рекомендуется:
при подозрении на наличие функционального гипогонадизма, связанного с соматическими заболеваниями, исследовать биохимические и иммунологические показатели с учетом клинических проявлений.

Комментарии: объём исследований при подозрении на функциональный гипогонадизм зависит от клинической картины основного заболевания и может определяться специалистом, занимающимся предполагаемой патологией, приведшей к функциональному гипогонадизму

- Таблица 5. Нормативы АМГ [7]

Возраст	АМГ	
	Пмоль/л	Нг/мл
< 14 дней	250-1000	35-140
15 дней-6 мес	200-1500	55-210
6 мес-2 года	600-2300	85-320
2-9 лет	400-1800	55-250
9-18 лет:		
Таннер 1	250-1400	35-200
Таннер 2	70-1000	10-140
Таннер 3	30-400	4-55
Таннер 4	30-160	4-22
Таннер 5	30-150	4-21
Взрослые	25-130	3-18

Инструментальная диагностика

- Рекомендуется:
оценивать размер тестикул с использованием орхидометра Прадера для диагностики гипогонадизма УДД - 2 УРР - В

Комментарии:

Объем яичек < 1,0 мл свидетельствует в пользу гипогонадизма[111]

- Рекомендуется:
проводить ультразвуковое исследование органов репродуктивной системы всем пациентам с целью диагностики гипогонадизма, уточнения варианта заболевания УДД - 2 УРР – В.

Объем гонады (яичка, яичника) рассчитывается по формуле: $0,523 \times \text{передне-задний размер (см)} \times \text{верхне-нижний размер (см)} \times \text{толщина (см)}$.

Объем яичка <3,0 мл в возрасте $\geq 14,0$ лет является критерием задержки полового развития и определяет необходимость клинико-лабораторного исследования для исключения гипогонадизма.

У девочек с первичной аменореей необходимо проводить УЗИ органов малого таза для исключения синдрома Рокитанского-Кюстнера-Майера

Комментарии:

Использование номограммы ультразвукового объема гонад для оценки эффективности терапии рутинно не рекомендуется, учитывая эффективность и простоту мануальной оценки изменения размера гонад

Основным ультразвуковым признаком начала полового развития у девочек является мультифолликулярное строение яичника

- Рекомендуется:
 - пациентам с установленным диагнозом ГипоГ. проводить МРТ головного мозга.
- УДД - 3 УРР - А

Комментарии:

Цель МРТ головного мозга исключить опухоли ЦНС, инфильтративные заболевания, оценить обонятельные структуры, зрительный нерв, внутренне ухо и размеры гипофиза

В большинстве случаев ГипоГ. с аносмией (синдром Калмана) имеет место гипоплазия/дисплазия обонятельных луковиц.

- Рекомендуется:
проведение рентгенограммы кистей рук для оценки костного возраста у детей с подозрением на гипогонадизм в период пубертата УДД - 3 УРР – В. Диагностически значимым следует считать отклонение костного возраста от фактического >2 лет.

Комментарии:

При определении костного возраста рекомендуется использовать атлас Greulich-Pale или систему Tanner-Whitehouse.

При конституциональной задержке полового развития отмечается отставание костного возраста от фактического возраста. При гипогонадизме костный возраст чаще соответствует фактическому возрасту.

Оценка костного возраста позволяет прогнозировать конечный рост ребенка и определять тактику лечения

- Рекомендуется проводить оценку плотности костной ткани (BMD) детям пубертатного возраста с гипогонадизмом с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) при наличии отягощенного анамнеза: вторичная аменорея, связанная с нарушением пищевого поведения (нервная анорексия) и/или избыточной физической нагрузкой, функциональный гипогонадотропный гипогонадизм, ассоциированный с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), целики, сахарный диабет тип 1[30, 91, 119]УДД - 3 УРР - В

Комментарии:

При решении вопроса о проведении денситометрии следует учитывать, окажет ли результат денситометрии влияние на план лечения пациента

При оценке данных денситометрии у пациентов с задержкой полового развития и роста следует использовать нормативы, разработанные с учетом роста.

В случае синдрома Шерешевского-Тернера проводить оценку плотности костной ткани следует перед началом заместительной гормональной терапии и далее 1 раз в два года

Иная диагностика

- Рекомендуется:

Проведение оценки обоняния у пациентов с подозрением на врожденный ГипоГ.УДД - 3 УРР - В

Комментарии:

Отсутствие жалоб со стороны пациента на снижение обоняния не исключает нарушение обоняния по данным олфактометрии

Комментарии:

Нарушение слуха выявляется у 5-15 % с врожденным ГипоГ. В связи с чем при подозрении на нарушение слуха рекомендуется проведение аудиометрии.

Выявление нарушения слуха определяет характер генетического исследования: ген CHD7, SOX10, IL17RD[118]

- Не рекомендуется рутинно проводить спермиологическое исследование пациентам с ГипоГ. до 18 летнего возраста, в связи с отсутствием референсных данных для данной возрастной группы.
- Рекомендовано мальчикам и девочкам проводить цитогенетическое исследование при наличии лабораторных (повышение уровня гонадотропных гормонов) и/или клинических проявлений первичного (гипергонадотропного) гипогонадизма УДД - 1 УРР - 1

- *Примечания*

У мальчиков клиническим показанием для цитогенетического исследования является несоответствие объема гонад возрастной норме или стадии полового развития.

У девочек показанием для цитогенетического исследования являются клинические проявления синдрома Шерешевского-Тернера (смотри соответствующие рекомендации)

Кроме того проводить цитогенетическое исследование следует девочкам с нормальным уровнем гонадотропных гормонов, первичной аменореей, со сформированными вторичными половыми признаками, но отсутствием матки по данным УЗИ или МРТ. При выявлении кариотипа 46, XX диагностировать агенезию мюллеровых протоков, в случае выявления кариотипа 46,XY – полную форму синдрома резистентности к андрогенам

Комментарии:

Проведение молекулярно-генетического исследования при подозрении на ГипоГ. позволяет осуществлять прогнозирование и семейное генетическое консультирование, однако не может быть рекомендовано для рутинного применения в настоящее время с учетом стоимости исследования и отсутствия его влияния на тактику лечения.

Лечение

Консервативное лечение

Введение. Целью лечения гипогонадизма в подростковом возрасте является восполнение дефицита половых гормонов, стимуляция развития вторичных половых признаков, коррекция ростового прогноза и возможное восстановление фертильности при гипогонадотропном гипогонадизме. Выбор метода терапии и сроки инициации терапии определяются этиологическим вариантом гипогонадизма и возрастом установления диагноза.

Лечение гипогонадизма у мальчиков

Рекомендуется для заместительной гормональной терапии гипогонадизма использовать различные лекарственные формы тестостерона.

Комментарии:

В связи с наличием противопоказаний для применения трансдермальных препаратов и тестостерона ундеcanoата в детском возрасте, у детей и подростков используются препараты смеси эфиров тестостерона. Тестостерона пропионат не используется для заместительной терапии в связи со значительными супрафизиологическими колебаниями уровня тестостерона[57, 112].

В Российской Федерации, как и в большинстве стран мира, препараты тестостерона либо не разрешены для применения у лиц младше 18 лет, либо должны применяться с осторожностью в связи с отсутствием данных об их эффективности и безопасности. Назначение препаратов тестостерона при наличии противопоказаний в инструкции по медицинскому применению требует оформления назначения вне инструкции (“off-label”) с получением информированного согласия и проведения врачебной комиссии перед их назначением у детей.

Таблица 6. Лекарственные препараты тестостерона для лечения гипогонадизма у пациентов мужского пола, зарегистрированные на территории РФ

Международное непатентованное наименование	Форма выпуска	Дозировка	Способ применения	Длительность действия/использование у детей и подростков
--	---------------	-----------	-------------------	--

лекарственного препарата				
Тестостерон [смесь эфиров тестостерона: пропионат, фенилпропионат, изокапронат, деканоат]**[123, 124]	раствор для внутримышечного введения, [масляный]	250 мг/мл	Внутримышечное введение, 1 раз в 21-28 дней	Концентрация тестостерона возвращается к исходной через 21 день. С осторожностью до 18 лет в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности
Тестостерона пропионат**[125]	раствор для внутримышечного введения, [масляный]	10 мг/мл, 50 мг/мл	Внутримышечное введение, 1 раз в 2 недели	Период полувыведения 3-4 часа С осторожностью у подростков
Тестостерона ундеcanoат**[126]	раствор для внутримышечного введения, [масляный]	250 мг/мл	Внутримышечное введение, 1 раз в 10-14 недель	Период полувыведения 53 дня Противопоказан до 18 лет в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности
Тестостерон**[127]	гель для наружного применения	10 мг/г	Нанесение на кожу, ежедневно	Концентрация приходит к исходному уровню через 72-96 часов Противопоказан до 18 лет в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности

Лечение гипогонадизма у мальчиков до периода пубертата

- Рекомендуется:

для лечения микропении у мальчиков с предполагаемым гипогонадизмом использование препаратов смеси эфиров тестостерона в дозе 25-50 мг 1 раз в 4 недели, длительность курса 3-4 инъекции. УУР А (УДД – 3).

- Лечение крипторхизма проводится согласно соответствующим клиническим рекомендациям.

Комментарии:

Учитывая, что при рождении у значительной части мальчиков с гипогонадизмом отмечается микропения, рекомендуется назначение препаратов смеси эфиров тестостерона для увеличения длины полового члена. Лечение желательно проводить в

течение 1-го года жизни, когда чувствительность тканей более высокая. Возможными побочными эффектами лечения могут быть гиперпигментация кожи мошонки, появление оволосения в области паха[9, 13, 16, 21, 51, 55, 70, 120].

Лечение гипогонадизма у мальчиков - подростков

- Рекомендуется:

Назначение препаратов смеси эфиров тестостерона для лечения гипогонадизма у мальчиков **УУР А (УДД – 2).**

У пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом альтернативно возможно лечение препаратами хорионического гонадотропина, рекомбинантными препаратами ЛГ и ФСГ. **УУР А (УДД – 2)**

Комментарии:

При первичном гипогонадизме для заместительной терапии используются только препараты тестостерона. У пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом возможно применение как препаратов тестостерона, для достижения оптимальной андрогенизации, так и препаратов хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), рекомбинантных препаратов ЛГ и ФСГ. Последние позволяют не только восполнить дефицит тестостерона, но и увеличить объем тестикул, способствуют созреванию сперматозоидов. Однако терапия ХГЧ, ЛГ и ФСГ требует высокой кратности введения препаратов, индивидуального подбора терапии.

Убедительных данных о том, что инициация терапии препаратами тестостерона у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом оказывает негативное влияния на фертильность во взрослом возрасте, в настоящее время нет [31, 42, 81, 83, 85, 116].

- Рекомендуется:

заместительную терапию при ГипоГ. начинать при достижении паспортного возраста 14 лет и/или при костном возрасте не менее 12 лет. **УУР В (УДД – 4).**

Комментарии: У 95% мальчиков пубертат начинается до достижения возраста 14 лет, в связи чем инициация терапии целесообразно при достижении этого возраста[108]. Однако при подтверждении диагноза до 14 летнего возраста, особенно у пациентов с гипергонадотропным гипогонадизмом возможна инициация терапии с 12-13 летнего возраста, с целью предотвращения формирования диспропорции тела и высокорослости.

У пациентов с синдромом Клайнфельтера раннее назначение заместительной терапии препаратами андрогенов может улучшать нейро-когнитивные функции детей. [68, 88].

- Рекомендуется у пациентов с подтвержденным гиперГ. инициировать терапию препаратами тестостерона при повышении ЛГ на фоне снижения уровня тестостерона ниже референсного интервала для соответствующей возрастной группы. **УУРС (УДД – 5).**

Комментарии:

Наиболее частой причиной первичного гипогонадизма у мальчиков является синдром Клайнфельтера. У большинства пациентов с этим синдромом отмечается спонтанное развитие пубертата с нормально-низкими показателями тестостерона, и дополнительное назначение препаратов тестостерона данным пациентам не требуется. У части пациентов через 1-2 года от начала пубертата отмечается снижение уровня тестостерона, что требует назначения заместительной терапии. [112]

- Рекомендуется начинать терапию гипогонадизма у мальчиков с дозы смеси эфиров тестостерона 50-75 мг 1 раз в 28 дней. **УУР В (УДД – 5)**
- Рекомендуется увеличивать дозу тестостерона на 50 мг каждые 6-8 месяцев. **УУР В (УДД – 5).**

Комментарии:

В период полового развития происходит постепенное увеличение уровня тестостерона в крови, что обеспечивает постепенную андрогенизацию подростка и формирование вторичных половых признаков. Использование начальных низких доз тестостерона с постепенным их увеличением обеспечивает имитацию естественного течения пубертата, не снижает ростовой прогноз пациента.

При позднем установлении диагноза и/или наличие выраженной диспропорции сегментов тела возможна инициация пубертата с больших доз препаратов смеси эфиров тестостерона 125-250мг / 1 раз в 21 день [11, 18, 69, 80, 102, 112].

- У пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом возможна инициация пубертата препаратами хорионического гонадотропина (ХГЧ) как отдельно, так и в комбинации с препаратами рекомбинантного ФСГ. При инициации пубертата ХГЧ вводят в дозе 500-1000 МЕ каждые три дня, увеличивая дозу каждые 6 месяцев на 500 МЕ до дозы 1500-2000 МЕ каждые 3 дня. **УУР В (УДД – 3).**
- У пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом возможна инициация пубертата препаратами рекомбинантного ФСГ в комбинации с ХГЧ в стартовой

дозе 50-75 МЕ каждые три дня, увеличивая дозу каждые 6 месяцев на 50-75 МЕ до дозы 150-200 МЕ каждые 3 дня. **УУР В (УДД – 3).**

Комментарии:

У пациентов с гипогонадотропными формами гипогонадизма данная методика позволяет не только увеличить объем гонад, но и у значительной части пациентов происходит созревание сперматозоидов, а значит, восстанавливается фертильность. Особенно данная терапия эффективна у пациентов с приобретёнными формами гипогонадотропного гипогонадизма, у которых отмечалась адекватная стимуляция клеток Лейдига, Сертоли и сперматогенного эпителия во внутриутробном периоде и периоде мини-пубертата. Дополнительно раннее применение препаратов гонадотропинов позволяет добиться увеличения объема яичек в пубертатном возрасте, что является значимым для психологического статуса пациента. Критерием эффективности препаратов ФСГ служит увеличение размеров яичек и увеличение уровня ингибина В. В случае неудовлетворительного ответа пациент переводится на терапию препаратами тестостерона.

При позднем установлении диагноза и/или наличии выраженной диспропорции сегментов тела возможна инициация пубертата с больших доз препаратов смеси эфиров тестостерона [11, 18, 69, 80, 102, 112].

Мониторинг терапии

- Рекомендуется проводить осмотр пациента получающего гормональную терапию 1 раз в 6 месяцев с оценкой показателей роста, скорости роста, оценки соотношения сегментов тела и стадии полового развития по Таннеру. [14, 103, 112]. **УУР В (УДД – 4).**

При назначении терапии препаратами тестостерона с целью лечения микропениса рекомендуется проведение осмотра через 2 месяца от начала терапии.

Увеличение размера яичек на фоне инициации пубертата препаратами тестостерона является признаком реверсивного гипогонадизма и требует отмены терапии и проведения повторного обследования. **УУР А (УДД – 3).**

Комментарии:

У пациентов с подтвержденным в ходе стимуляционных проб гипогонадотропным гипогонадизмом в 10-20% случаев отмечается восстановление продукции гонадотропинов в ответ на инициацию пубертата препаратами

тестостерона (реверсивный гипогонадотропный гипогонадизм). Клиническим проявлением реверсивного гипогонадотропного гипогонадизма будет увеличение размеров тестикул, что требует повторного обследования для оценки необходимости дальнейшей терапии или отмены препаратов. [59, 66, 79, 96, 97].

- Рекомендуется оценка уровня тестостерона:
 - каждые 6 месяцев в течение периода постепенного наращивания дозы заместительной терапии препаратами тестостерона .УУР В (УДД – 3).
 - через 14 дней после очередной инъекции при инициации пубертата. УУР А (УДД – 3).
 - за 1-2 дня до очередной инъекцией препаратов смеси эфиров тестостерона. по достижении полной заместительной дозы – УУР С (УДД –5).[14, 69, 103, 112]

Уровень тестостерона на фоне заместительной терапии должен находиться в пределах референсного интервала для данной возрастной группы. Целевыми значениями уровня тестостерона после достижения полной заместительной дозы являются средне-нормальные значения для взрослых мужчин. УУР В (УДД – 2).

Комментарии:

В период инициации пубертата исследуется максимальный уровень тестостерона после введения смеси эфиров для оценки эффективности и безопасности терапии. По достижению полной заместительной дозы исследуется уровень тестостерона перед очередной инъекцией препарата для оценки стабильности уровня тестостерона между инъекциями.

Оценка уровня гонадотропинов не является информативной для мониторинга терапии препаратами тестостерона у подростков с гипогонадизмом.[69].

Критерием эффективности препаратов ХГЧ является прогрессия полового развития, увеличение размеров полового члена, повышение тестостерона до уровня, соответствующего референсному интервалу для данной стадии полового развития. Критерием эффективности препаратов ФСГ служит увеличение размеров яичек и увеличение уровня ингибина В, однако критериев для оценки уровня этого гормона в настоящее время не разработано.

- Рекомендуется проводить контроль общего анализа крови с целью исключения полицитемии каждые 6-12 месяцев. УУР В УДД-2
- *Комментарии:*

На фоне терапии препаратами тестостерона в ряде случаев развивается эритроцитоз. Данный эффект является дозозависимым. В настоящее время

данных о риске развития сердечно-сосудистых событий у подростков, получающих заместительную терапию препаратами тестостерона недостаточно. Учитывая дозозависимый характер появления эритроцитоза, при инициации терапии, когда уровня тестостерона значительно ниже уровня тестостерона у взрослых мужчин, оценку гематокрита следует проводить перед началом терапии и далее каждые 12 месяцев, после достижения поддерживающей дозы тестостерона 1 раз в 6 мес..[15, 29]

- Рекомендуется исследование липидного профиля (общий холестерин, холестерин ЛПНП, холестерин ЛПВП, триглицериды) до инициации терапии и далее каждые 12 месяцев. **УУР А (УДД – 2).**

Комментарии:

У подростков с гипогонадизмом отмечаются более высокие показатели холестерина, дислипидемия, чаще встречается неалкогольная жировая болезнь печени. Кроме того, терапия препаратами тестостерона может приводить к изменению липидного профиля, в связи с чем необходим регулярный мониторинг липидного профиля[40, 100, 113]

- Рекомендуется оценка уровня печеночных трансаминаз, уровня общего билирубина каждые 6-12 месяцев для исключения влияния препаратов тестостерона на печень. **УУРС (УДД – 5).**
- Рекомендуется проведение рентгенографии кистей рук с оценкой костного возраста каждые 6- месяцев на фоне подбора терапии для оценки степени прогрессии костного возраста. **УУРВ (УДД – 2).**
- Не рекомендуется исследование уровня простатспецифического антигена (ПСА) на фоне лечения препаратами тестостерона у подростков. **УУР В (УДД – 2).**

Комментарии:

Рак простаты является одной из наиболее распространённых злокачественных заболеваний у мужчин после 60 лет. Однако до настоящего времени в литературе менее 30 случаев развития данного заболевания у мужчин младше 40 лет, в связи с чем при лечении подростков с гипогонадизмом не рекомендуется исследование уровня ПСА и свободного ПСА[50].

Лечение гипогонадизма у девочек

Рекомендуется для заместительной гормональной терапии гипогонадизма девочек использование различных лекарственных форм эстрадиола. В настоящее время в РФ зарегистрированы несколько лекарственных препаратов эстрадиола (таблица 7).

Таблица 7. Лекарственные препараты эстрадиола для лечения гипогонадизма у пациентов женского пола, зарегистрированные на территории РФ

Международное непатентованное наименование лекарственного препарата	Форма выпуска	Дозировка	Способ применения	Примечание
Эстрадиол[128]	гель трансдермальный	1,0 мг/г	Нанесение на кожу	
Эстрадиола валерат[129]	драже	2 мг	Перорально	Противопоказан до 18 лет

Лечение гипогонадизма у девочек - подростков

- Рекомендуется назначение препаратов эстрадиола для лечения гипогонадизма у девочек. **УУРА (УДД – 2).**

Комментарии:

Этинилэстрадиол не рекомендуется для индукции пубертата у девочек с гипогонадизмом. Для индукции пубертата у девочек с гипогонадизмом рекомендуется использовать препараты эстрадиола, который является биоидентичным гормоном. Этинилэстрадиол, более активный синтетический эстроген, обладает более выраженным влиянием на метаболизм белков печени, свертывающую систему крови, меньше связывается с секс-стероидсвязывающим глобулином, более активно влияет на хрящевую ткань зон роста вследствие активации как альфа, так и бета эстрогеновых рецепторов.. [8, 44, 72, 78, 98]

- Рекомендуется использование эстрадиола в виде трансдермальных препаратов. **УУРА (УДД – 2).**

Комментарии:

Использование трансдермальных препаратов эстрадиола позволяет в большей степени имитировать суточный ритм секреции эстрадиола и является предпочтительным вследствие отсутствия эффекта «первого прохождения» через печень, в меньшей степени влияя на функциональную активность печени, включая выработку прокоагуляционных

факторов. В случае невозможности использования трансдермальных форм рекомендована терапия пероральными препаратами эстрадиола [106, 109].

- Стартовые дозы эстрадиола составляют при использовании трансдермальных препаратов 0.25-0.5 мг/сут, пероральных препаратов 0.5 мг/сут. **УУРВ (УДД – 4).**
- Заместительные дозы эстрадиола составляют при использовании трансдермальных препаратов 1-2 мг/сут, пероральных препаратов 1-4 мг/сут. **УУРВ (УДД – 4).**
- Рекомендуется увеличивать дозу эстрадиола в 2 раза каждые 6-8 месяцев до достижения взрослой заместительной дозы. **УУР В (УДД – 4).**
- Терапию препаратами эстрадиола у девочек с установленным диагнозом гипергонадотропного гипогонадизма назначают у пациенток с гипогонадизмом с 11-12 лет. **УУРВ (УДД – 4).**
- Рекомендуется через 2 года терапии препаратами эстрогенов или после появления первых менструалоподобных выделений добавление препаратов прогестерона. **УУР А (УДД – 1).**

Комментарии:

В норме половое развитие у девочек продолжается в течение 2-3 лет. Инициация терапии с низких доз эстрогенов позволяют добиться хороших темпов эстрогенизации не снижая показателей конечного роста пациенток. Более поздняя инициация терапии может приводить к снижению минеральной плотности костной ткани, психологической дезадаптации. [56, 71, 76, 86, 87].

После достижения удовлетворительной эстрогенизации с целью предотвращения гиперплазии эндометрия, установления регулярного менструального цикла рекомендуется использовать препараты микрогенизированного прогестерона с 10-14 дня цикла 28 дневного цикла в течение 10 дней. [38, 44, 95]

Мониторинг терапии

- Осмотр эндокринолога ребенка, получающего терапию препаратами эстрадиола и/или прогестерона, должен проводиться каждые 6 месяцев. **УУР В (УДД – 3).**

Комментарии:

Рекомендуется наблюдение у детского эндокринолога каждые 6 месяцев с оценкой показателей роста, скорости роста, оценки соотношения сегментов тела и стадии полового развития по Таннеру. Наблюдение девочек с гипогонадизмом должно проводиться совместно с детским гинекологом.

- Рекомендуется оценка уровня эстрадиола каждые 6 месяцев. Уровень Эстрадиола на фоне заместительной терапии должен находиться в пределах референсного интервала для данной возрастной группы. **УУР С (УДД – 5).**

- Не рекомендуется исследование уровня гонадотропинов на фоне заместительной терапии эстрадиолом и препаратами прогестерона [56]
- Рекомендуется проведение УЗИ органов малого таза каждые 6-12 месяцев с оценкой размеров матки и объема яичников. **УУРВ (УДД – 3).**
Комментарии:
Регулярное проведение УЗИ органов малого таза позволяет оценить рост размеров матки, что может влиять на скорость инициации заместительной терапии[56].
- Рекомендуется проведение рентгенографии кистей рук с оценкой костного возраста каждые 6 месяцев для оценки степени прогрессии костного возраста. **УУР В (УДД – 4).**

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение мальчиков с крипторхизмом проводится согласно клиническим рекомендациям для лечения крипторхизма в детском возрасте.

Иное лечение

Пациентам с гипогонадизмом рекомендованы регулярные консультации психолога с целью адаптации ребенка в период пубертата [18, 44, 122]

Реабилитация

Рекомендуется психологическое консультирование и психологическая реабилитация детям и подросткам с психологическими проблемами на фоне задержки полового развития, формирования неправильных пропорций тела, заместительной терапии. [34, 35, 62].

УДД 2. УУР А.

Профилактика и диспансерное наблюдение

Рекомендуется проводить оценку полового развития у всех мальчиков старше 14 лет и у всех девочек старше 13 лет с целью своевременного выявления задержки полового развития [61, 121]. УДД 1. УУР А.

Рекомендуется проводить ежегодную оценку полового развития на фоне пубертата с целью оценки его прогрессирования [63, 77]. УДД 2. УУР А.

Рекомендуется проводить мониторинг клинических и гормональных показателей полового развития на фоне лечения (см. раздел Лечение).

Рекомендуется мальчикам с двусторонним паховым крипторхизмом в возрасте 1 – 6 месяцев проводить клинический осмотр и гормональное обследование с определением уровня гонадотропинов и половых гормонов с целью раннего выявления гипогонадизма (см. раздел Диагностика). [1, 4, 6, 3]. УДД 2. УУР А.

Рекомендуется при выборе способа лечения гипогонадотропного гипогонадизма, учитывать возможность сохранения потенциала фертильности [49, 90]. УДД 2. УУР Б.

Рекомендуется проведение денситометрии с целью измерения плотности костной ткани до начала заместительной терапии, через два года после начала лечения и при достижении конечного роста [116]. УДД 2. УУР Б.

Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	УДД	УУР
1.	Выполнено измерение роста и оценка SDS роста	2	В
2.	Проведена оценка динамики роста / кривой роста	2	В
3.	Выполнена клиническая оценка полового развития на основании шкалы Таннер	1	А
4.	Выполнена оценка локализации и объема яичек у мальчиков	1	А
5.	Проведена оценка менструальной функции у девочек	2	В
6.	Выполнена оценка костного возраста по атласу Greulich-Pale или системе Tanner-Whitehouse	GPP	GPP

№	Критерии качества	УД	УУР
7.	Лабораторное обследование для подтверждения гипогонадизма проведено в возрасте 1 – 6 месяцев у мальчиков	2	В
8.	Лабораторное обследование для подтверждения гипогонадизма проведено в возрасте старше 14 лет у мальчиков и старше 13 лет у девочек	1	А
9.	Выполнено определение уровня ЛГ в сыворотке крови	2	В
10.	Выполнено определение уровня ФСГ в сыворотке крови	2	В
11.	Выполнено определение уровня тестостерона в сыворотке крови	3	С
12.	Выполнено определение уровня эстрадиола в сыворотке крови	3	С
13.	Выполнено определение уровня АМГ в сыворотке крови	3	С
14.	Выполнено определение уровня ингибина В в сыворотке крови	3	С
15.	Выполнена проба с аналогом Гн-РГ при достижении костного возраста 12 лет	2	В
16.	Выполнено исследование в сыворотке крови свободного Т4, кортизола, пролактина, ИФР1	3	С
17.	Выполнено УЗИ яичек у мальчиков старше 14 лет	GPP	GPP
18.	Выполнено УЗИ органов малого таза у девочек старше 13 лет	GPP	GPP
19.	Выполнено МРТ головного мозга при установленном гипогонадотропном гипогонадизме / гипопитуитаризме	3	С
20.	Назначена заместительная терапия препаратами эстрогенов девочкам с гипогонадизмом при достижении костного возраста 12 лет	4	А
21.	Выполнено исследование костного возраста по рентгенограмме кистей, УЗИ органов малого таза		

№	Критерии качества	УДД	УУР
	у девочек с гипогонадизмом на фоне заместительной терапии эстрогенами		
22.	Назначена заместительная терапия препаратами тестостерона мальчикам с гипергонадотропным гипогонадизмом при достижении костного возраста 12 лет	4	A
23.	Назначена заместительная терапия препаратами тестостерона мальчикам с гипогонадотропным гипогонадизмом при достижении костного возраста 12 лет	4	B
24.	Назначена заместительная терапия препаратами рекомбинантных гонадотропных гормонов мальчикам с установленным гипогонадотропным гипогонадизмом	4	C
25.	Выполнена оценка скорости роста на фоне проведения заместительной терапии	3	A
26.	Выполнено исследование костного возраста у мальчиков с гипогонадизмом на фоне заместительной терапии	3	A
27.	Выполнено исследование уровня тестостерона у мальчиков с гипогонадизмом на фоне заместительной терапии	3	A
28.	Выполнено исследование общего анализа крови, биохимических показателей крови у мальчиков с гипогонадизмом на фоне проведения заместительной терапии	4	A
29.			
30.			
31.			

Список использованных в разделе источников:

1. Дедов И. И., Семичева Т. В., Петеркова В. А. Половое развитие детей: норма и патология / И. И. Дедов, Т. В. Семичева, В. А. Петеркова, М: Колор Ит Студио, 2002. 232 с.
2. Макрецкая Н. А. [и др.]. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика случаев изолированного гипогонадотропного гипогонадизма, обусловленного дефектами рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона // Проблемы Эндокринологии. 2021. № 3 (67). С. 62–67.
3. Уварова Е. [и др.]. Показания и особенности использования гестагена дидрогестерона в пубертатном периоде // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2014. № 2 (55). С. 48–58.
4. Abitbol L., Zborovski S., Palmert M. R. Evaluation of delayed puberty: what diagnostic tests should be performed in the seemingly otherwise well adolescent? // Archives of Disease in Childhood. 2016. № 8 (101). С. 767–771.
5. Acerini C. L. [и др.]. The descriptive epidemiology of congenital and acquired cryptorchidism in a UK infant cohort // Archives of Disease in Childhood. 2009. № 11 (94). С. 868–872.
6. Adan L. [и др.]. Plasma inhibin B and antimüllerian hormone concentrations in boys: discriminating between congenital hypogonadotropic hypogonadism and constitutional pubertal delay // Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research. 2010. № 11 (16). С. CR511-517.
7. Aksglaede L. [и др.]. Changes in anti-Müllerian hormone (AMH) throughout the life span: a population-based study of 1027 healthy males from birth (cord blood) to the age of 69 years // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2010. № 12 (95). С. 5357–5364.
8. Ankarberg-Lindgren C. [и др.]. Nocturnal application of transdermal estradiol patches produces levels of estradiol that mimic those seen at the onset of spontaneous puberty in girls // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2001. № 7 (86). С. 3039–3044.
9. Arisaka O. [и др.]. Systemic effects of transdermal testosterone for the treatment of microphallus in children // Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatric Society. 2001. № 2 (43). С. 134–136.
10. Bang A. K. [и др.]. Dynamic GnRH and hCG testing: establishment of new diagnostic reference levels // European Journal of Endocrinology. 2017. № 4 (176). С. 379–391.
11. Barrio R. [и др.]. Induction of puberty with human chorionic gonadotropin and follicle-stimulating hormone in adolescent males with hypogonadotropic hypogonadism // Fertility and Sterility. 1999. № 2 (71). С. 244–248.
12. Behre H. M. [и др.]. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1997. № 8 (82). С. 2386–2390.
13. Ben-Galim E., Hillman R. E., Weldon V. V. Topically applied testosterone and phallic growth. Its effects in male children with hypopituitarism and microphallus // American Journal of Diseases of Children (1960). 1980. № 3 (134). С. 296–298.
14. Bertelloni S. [и др.]. Androgen therapy in hypogonadal adolescent males // Hormone Research in Paediatrics. 2010. № 4 (74). С. 292–296.

15. Bhasin S. [идр.]. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2018. № 5 (103). С. 1715–1744.
16. Bin-Abbas B. [идр.]. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and micropenis: effect of testosterone treatment on adult penile size why sex reversal is not indicated // The Journal of Pediatrics. 1999. № 5 (134). С. 579–583.
17. Boehm U. [идр.]. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism--pathogenesis, diagnosis and treatment // Nature Reviews. Endocrinology. 2015. № 9 (11). С. 547–564.
18. Boehm U. [идр.]. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism--pathogenesis, diagnosis and treatment // Nature Reviews. Endocrinology. 2015. № 9 (11). С. 547–564.
19. Boisen K. A. [идр.]. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries // Lancet (London, England). 2004. № 9417 (363). С. 1264–1269.
20. Bry-Gaillard H. [идр.]. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Morphology in Women With Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism/Kallmann Syndrome: Effects of Recombinant Human FSH // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2017. № 4 (102). С. 1102–1111.
21. Burstein S., Grumbach M. M., Kaplan S. L. Early determination of androgen-responsiveness is important in the management of micropallus // Lancet (London, England). 1979. № 8150 (2). С. 983–986.
22. Canale D. [идр.]. Effects of hormonal replacement treatment on bone mineral density and metabolism in hypogonadal patients // Molecular and Cellular Endocrinology. 2000. № 1–2 (161). С. 47–51.
23. Celik O. [идр.]. Ghrelin action on GnRH neurons and pituitary gonadotropes might be mediated by GnIH-GPR147 system // Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation. 2016. № 2 (25). С. 121–128.
24. Chada M. [идр.]. Inhibin B, Follicle Stimulating Hormone, Luteinizing Hormone, and Estradiol and Their Relationship to the Regulation of Follicle Development in Girls during Childhood And Puberty 2003. (52). С. 6.
25. Chellakooty M. [идр.]. Inhibin A, inhibin B, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol, and sex hormone-binding globulin levels in 473 healthy infant girls // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2003. № 8 (88). С. 3515–3520.
26. Close S. [идр.]. Phenotype and Adverse Quality of Life in Boys with Klinefelter Syndrome // The Journal of Pediatrics. 2015. № 3 (167). С. 650–657.
27. Costa-Barbosa F. A. [идр.]. Prioritizing genetic testing in patients with Kallmann syndrome using clinical phenotypes // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2013. № 5 (98). С. E943–953.
28. Coutant R. [идр.]. Baseline inhibin B and anti-Müllerian hormone measurements for diagnosis of hypogonadotropic hypogonadism (HH) in boys with delayed puberty // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2010. № 12 (95). С. 5225–5232.

29. Coviello A. D. [идр.]. Effects of graded doses of testosterone on erythropoiesis in healthy young and older men // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008. № 3 (93). С. 914–919.
30. Crabtree N. J. [идр.]. Dual-energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the revised 2013 ISCD Pediatric Official Positions // *Journal of Clinical Densitometry: The Official Journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2014. № 2 (17). С. 225–242.
31. Deebel N. A. [идр.]. Age-related presence of spermatogonia in patients with Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Human Reproduction Update*. 2020. № 1 (26). С. 58–72.
32. Degros V. [идр.]. The human chorionic gonadotropin test is more powerful than the gonadotropin-releasing hormone agonist test to discriminate male isolated hypogonadotropic hypogonadism from constitutional delayed puberty // *European Journal of Endocrinology*. 2003. № 1 (149). С. 23–29.
33. Deligeoroglou E. [идр.]. Evaluation and management of adolescent amenorrhea // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010. (1205). С. 23–32.
34. Dwyer A. A. [идр.]. Psychosexual Development in Men with Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism on Long-Term Treatment: A Mixed Methods Study // *Sexual Medicine*. 2015. № 1 (3). С. 32–41.
35. Dwyer A. A., Smith N., Quinton R. Psychological Aspects of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism // *Frontiers in Endocrinology*. 2019. (10). С. 353.
36. Dye A. M., Nelson G. B., Diaz-Thomas A. Delayed Puberty // *Pediatric Annals*. 2018. № 1 (47). С. e16–e22.
37. Eldar-Geva T. [идр.]. Hypogonadism in females with Prader-Willi syndrome from infancy to adulthood: variable combinations of a primary gonadal defect and hypothalamic dysfunction // *European Journal of Endocrinology*. 2010. № 2 (162). С. 377–384.
38. Furness S. [идр.]. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012. № 8. С. CD000402.
39. Gao Y. [идр.]. Serum inhibin B for differentiating between congenital hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of growth and puberty: a systematic review and meta-analysis // *Endocrine*. 2021. № 3 (72). С. 633–643.
40. Gårevik N. [идр.]. Effects of different doses of testosterone on gonadotropins, 25-hydroxyvitamin D3, and blood lipids in healthy men // *Substance Abuse and Rehabilitation*. 2014. (5). С. 121–127.
41. Ghirri P. [идр.]. Incidence at birth and natural history of cryptorchidism: a study of 10,730 consecutive male infants // *Journal of Endocrinological Investigation*. 2002. № 8 (25). С. 709–715.
42. Gong C. [идр.]. Pulsatile GnRH Is Superior to hCG in Therapeutic Efficacy in Adolescent Boys With Hypogonadotropic Hypogonadism // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015. № 7 (100). С. 2793–2799.
43. Goyal A. [идр.]. Dynamic Testing for Evaluation of Adrenal and Gonadal Function in Pediatric and Adult Endocrinology: An Overview // *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2019. № 6 (23). С. 593–601.

44. Gravholt C. H. [идр.]. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting // *European Journal of Endocrinology*. 2017. № 3 (177). С. G1–G70.
45. Gravholt C. H. [идр.]. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting // *European Journal of Endocrinology*. 2017. № 3 (177). С. G1–G70.
46. Grinspon R. P. [идр.]. Basal follicle-stimulating hormone and peak gonadotropin levels after gonadotropin-releasing hormone infusion show high diagnostic accuracy in boys with suspicion of hypogonadotropic hypogonadism // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010. № 6 (95). С. 2811–2818.
47. Groth K. A. [идр.]. Clinical review: Klinefelter syndrome--a clinical update // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013. № 1 (98). С. 20–30.
48. Grumbach M. M. A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005. № 5 (90). С. 3122–3127.
49. Guo F. [идр.]. Role of treatment with human chorionic gonadotropin and clinical parameters on testicular sperm recovery with microdissection testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection outcomes in 184 Klinefelter syndrome patients // *Fertility and Sterility*. 2020. № 5 (114). С. 997–1005.
50. Gupta S. [идр.]. Prostate Cancer: How Young is too Young? // *Current Urology*. 2017. № 4 (9). С. 212–215.
51. Guthrie R. D., Smith D. W., Graham C. B. Testosterone treatment for micropenis during early childhood // *The Journal of Pediatrics*. 1973. № 2 (83). С. 247–252.
52. Harrington J., Palmert M. R. Clinical review: Distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available diagnostic tests // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012. № 9 (97). С. 3056–3067.
53. Hatipoğlu N., Kurtoğlu S. Micropenis: Etiology, Diagnosis and Treatment Approaches // *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2013. № 4 (5). С. 217–223.
54. Heksch R. [идр.]. Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach // *Translational Pediatrics*. 2017. № 4 (6). С. 274–285.
55. Ishii T. [идр.]. TESTOSTERONE ENANTHATE THERAPY IS EFFECTIVE AND INDEPENDENT OF SRD5A2 AND AR GENE POLYMORPHISMS IN BOYS WITH MICROPENIS // *The Journal of Urology*. 2004. № 1 (172). С. 319–324.
56. Klein K. O., Phillips S. A. Review of Hormone Replacement Therapy in Girls and Adolescents with Hypogonadism // *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2019. № 5 (32). С. 460–468.
57. Kornmann B. [идр.]. Body Fat Content and Testosterone Pharmacokinetics Determine Gonadotropin Suppression After Intramuscular Injections of Testosterone Preparations in Normal Men // *Journal of Andrology*. 2009. № 5 (30). С. 602–613.
58. Kuiri-Hänninen T., Sankilampi U., Dunkel L. Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy: minipuberty // *Hormone Research in Paediatrics*. 2014. № 2 (82). С. 73–80.

59. Laitinen E.-M. [идр.]. Reversible congenital hypogonadotropic hypogonadism in patients with CHD7, FGFR1 or GNRHR mutations // PloS One. 2012. № 6 (7). С. e39450.
60. Laitinen E.-M. [идр.]. Bone mineral density, body composition and bone turnover in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism // International Journal of Andrology. 2012. № 4 (35). С. 534–540.
61. Lawaetz J. G. [идр.]. Evaluation of 451 Danish boys with delayed puberty: diagnostic use of a new puberty nomogram and effects of oral testosterone therapy // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2015. № 4 (100). С. 1376–1385.
62. Lee Y., Styne D. Influences on the onset and tempo of puberty in human beings and implications for adolescent psychological development // Hormones and Behavior. 2013. № 2 (64). С. 250–261.
63. Lindhardt Johansen M. [идр.]. Pubertal Progression and Reproductive Hormones in Healthy Girls With Transient Thelarche // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2017. № 3 (102). С. 1001–1008.
64. Maione L. [идр.]. Reversal of congenital hypogonadotropic hypogonadism in a man with Kallmann syndrome due to SOX10 mutation // Clinical Endocrinology. 2016. № 6 (85). С. 988–989.
65. Maione L. [идр.]. GENETICS IN ENDOCRINOLOGY: Genetic counseling for congenital hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome: new challenges in the era of oligogenism and next-generation sequencing // European Journal of Endocrinology. 2018. № 3 (178). С. R55–R80.
66. Mao J.-F. [идр.]. Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: a cohort study in Chinese patients // Asian Journal of Andrology. 2015. № 3 (17). С. 497–502.
67. Marcos S. [идр.]. The prevalence of CHD7 missense versus truncating mutations is higher in patients with Kallmann syndrome than in typical CHARGE patients // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2014. № 10 (99). С. E2138-2143.
68. Mason K. A., Schoelwer M. J., Rogol A. D. Androgens During Infancy, Childhood, and Adolescence: Physiology and Use in Clinical Practice // Endocrine Reviews. 2020. № 3 (41). С. 421–456.
69. Mason K. A., Schoelwer M. J., Rogol A. D. Androgens During Infancy, Childhood, and Adolescence: Physiology and Use in Clinical Practice // Endocrine Reviews. 2020. № 3 (41). С. 421–456.
70. Nerli R. B. [идр.]. Penile growth in response to hormone treatment in children with micropenis // Indian journal of urology: IJU: journal of the Urological Society of India. 2013. № 4 (29). С. 288–291.
71. Nguyen H. H. [идр.]. Delay in estrogen commencement is associated with lower bone mineral density in Turner syndrome // Climacteric: The Journal of the International Menopause Society. 2017. № 5 (20). С. 436–441.
72. Norjavaara E., Ankarberg-Lindgren C., Krüström B. Sex Steroid Replacement Therapy in Female Hypogonadism from Childhood to Young Adulthood // Endocrine Development. 2016. (29). С. 198–213.
73. Odink R. J. [идр.]. Predictive value of serum follicle-stimulating hormone levels in the differentiation between hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of puberty // Hormone Research. 1998. № 6 (49). С. 279–287.
74. Palmert M. R., Dunkel L. Delayed Puberty // New England Journal of Medicine. 2012. № 5 (366). С. 443–453.

75. Palmert M. R., Dunkel L. Clinical practice. Delayed puberty // The New England Journal of Medicine. 2012. № 5 (366). С. 443–453.
76. Pareren Y. K. van [идр.]. Final height in girls with turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2003. № 3 (88). С. 1119–1125.
77. Persani L. [идр.]. ENDO-ERN expert opinion on the differential diagnosis of pubertal delay // Endocrine. 2021. № 3 (71). С. 681–688.
78. Quigley C. A. [идр.]. Effects of low-dose estrogen replacement during childhood on pubertal development and gonadotropin concentrations in patients with Turner syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2014. № 9 (99). С. E1754-1764.
79. Raivio T. [идр.]. Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism // The New England Journal of Medicine. 2007. № 9 (357). С. 863–873.
80. Raivio T., Wikström A. M., Dunkel L. Treatment of gonadotropin-deficient boys with recombinant human FSH: long-term observation and outcome // European Journal of Endocrinology. 2007. № 1 (156). С. 105–111.
81. Rastrelli G. [идр.]. Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study // Andrology. 2014. № 6 (2). С. 794–808.
82. Reindollar R. H., Byrd J. R., McDonough P. G. Delayed sexual development: a study of 252 patients // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1981. № 4 (140). С. 371–380.
83. Rohayem J. [идр.]. Causes of hypogonadotropic hypogonadism predict response to gonadotropin substitution in adults // Andrology. 2016. № 1 (4). С. 87–94.
84. Rohayem J. [идр.]. Testicular function during puberty and young adulthood in patients with Klinefelter's syndrome with and without spermatozoa in seminal fluid // Andrology. 2016. № 6 (4). С. 1178–1186.
85. Rohayem J. [идр.]. Testicular growth and spermatogenesis: new goals for pubertal hormone replacement in boys with hypogonadotropic hypogonadism? -a multicentre prospective study of hCG/rFSH treatment outcomes during adolescence // Clinical Endocrinology. 2017. № 1 (86). С. 75–87.
86. Rosenfield R. L. [идр.]. Optimizing estrogen replacement treatment in Turner syndrome // Pediatrics. 1998. № 2 Pt 3 (102). С. 486–488.
87. Ross J. L. [идр.]. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome // The New England Journal of Medicine. 2011. № 13 (364). С. 1230–1242.
88. Samango-Sprouse C. A. [идр.]. A review of the intriguing interaction between testosterone and neurocognitive development in males with 47,XXY // Current Opinion in Obstetrics & Gynecology. 2020. № 2 (32). С. 140–146.
89. Schmidt H., Schwarz H. P. Serum concentrations of LH and FSH in the healthy newborn // European Journal of Endocrinology. 2000. № 2 (143). С. 213–215.

90. Schopohl J. [идр.]. Comparison of gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin therapy in male patients with idiopathic hypothalamic hypogonadism // *Fertility and Sterility*. 1991. № 6 (56). С. 1143–1150.
91. Schousboe J. T. [идр.]. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry // *Journal of Clinical Densitometry: The Official Journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2013. № 4 (16). С. 455–466.
92. Segal T. Y. [идр.]. Role of gonadotropin-releasing hormone and human chorionic gonadotropin stimulation tests in differentiating patients with hypogonadotropic hypogonadism from those with constitutional delay of growth and puberty // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009. № 3 (94). С. 780–785.
93. Sequera A. M. [идр.]. Basal ultrasensitive LH assay: a useful tool in the early diagnosis of male pubertal delay? // *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*. 2002. № 5 (15). С. 589–596.
94. Shaw N. D. [идр.]. Expanding the phenotype and genotype of female GnRH deficiency // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011. № 3 (96). С. E566-576.
95. Shifren J. L., Gass M. L. S., NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women Working Group The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women // *Menopause (New York, N.Y.)*. 2014. № 10 (21). С. 1038–1062.
96. Sidhoum V. F. [идр.]. Reversal and relapse of hypogonadotropic hypogonadism: resilience and fragility of the reproductive neuroendocrine system // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014. № 3 (99). С. 861–870.
97. Sinisi A. A. [идр.]. Homozygous mutation in the prokineticin-receptor2 gene (Val274Asp) presenting as reversible Kallmann syndrome and persistent oligozoospermia: case report // *Human Reproduction (Oxford, England)*. 2008. № 10 (23). С. 2380–2384.
98. Sitruk-Ware R., Nath A. Metabolic effects of contraceptive steroids // *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*. 2011. № 2 (12). С. 63–75.
99. Smals A. G. [идр.]. Predictive value of luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) bolus testing before and after 36-hour pulsatile LHRH administration in the differential diagnosis of constitutional delay of puberty and male hypogonadotropic hypogonadism // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1994. № 3 (78). С. 602–608.
100. Sonmez A. [идр.]. Metabolic syndrome and the effect of testosterone treatment in young men with congenital hypogonadotropic hypogonadism // *European Journal of Endocrinology*. 2011. № 5 (164). С. 759–764.
101. Stamou M. I., Cox K. H., Crowley W. F. Discovering Genes Essential to the Hypothalamic Regulation of Human Reproduction Using a Human Disease Model: Adjusting to Life in the «-Omics» Era // *Endocrine Reviews*. 2015. № 6 (36). С. 603–621.
102. Stancampiano M. R. [идр.]. Testosterone Therapy in Adolescent Boys: The Need for a Structured Approach // *Hormone Research in Paediatrics*. 2019. № 4 (92). С. 215–228.
103. Stancampiano M. R. [идр.]. Testosterone Therapy in Adolescent Boys: The Need for a Structured Approach // *Hormone Research in Paediatrics*. 2019. № 4 (92). С. 215–228.

104. Sukumar S. P. [идр.]. Diagnostic utility of testosterone priming prior to dynamic tests to differentiate constitutional delay in puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism // *Clinical Endocrinology*. 2017. № 5 (86). С. 717–724.
105. Sun Q.-H. [идр.]. Role of Gonadotropin-releasing Hormone Stimulation Test in Diagnosing Gonadotropin Deficiency in Both Males and Females with Delayed Puberty // *Chinese Medical Journal*. 2015. № 18 (128). С. 2439–2443.
106. Swee D. S., Javaid U., Quinton R. Estrogen Replacement in Young Hypogonadal Women—Transferrable Lessons From the Literature Related to the Care of Young Women With Premature Ovarian Failure and Transgender Women // *Frontiers in Endocrinology*. 2019. (10). С. 685.
107. Swee D. S., Quinton R. Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism: Minipuberty and the Case for Neonatal Diagnosis // *Frontiers in Endocrinology*. 2019. (10). С. 97.
108. Tanner J. M., Whitehouse R. H. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. // *Archives of Disease in Childhood*. 1976. № 3 (51). С. 170–179.
109. Torres-Santiago L. [идр.]. Metabolic effects of oral versus transdermal 17 β -estradiol (E₂): a randomized clinical trial in girls with Turner syndrome // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013. № 7 (98). С. 2716–2724.
110. Varimo T. [идр.]. Congenital hypogonadotropic hypogonadism, functional hypogonadotropism or constitutional delay of growth and puberty? An analysis of a large patient series from a single tertiary center // *Human Reproduction (Oxford, England)*. 2017. № 1 (32). С. 147–153.
111. Varimo T. [идр.]. Congenital hypogonadotropic hypogonadism, functional hypogonadotropism or constitutional delay of growth and puberty? An analysis of a large patient series from a single tertiary center // *Human Reproduction (Oxford, England)*. 2017. № 1 (32). С. 147–153.
112. Vogiatzi M. [идр.]. Testosterone Use in Adolescent Males: Current Practice and Unmet Needs // *Journal of the Endocrine Society*. 2020. № 1 (5).
113. Wang W.-B. [идр.]. Evaluation of Basal Serum Adrenocorticotrophic Hormone and Cortisol Levels and Their Relationship with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Male Patients with Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism // *Chinese Medical Journal*. 2016. № 10 (129). С. 1147–1153.
114. Wilson D. A. [идр.]. Evaluation of the buserelin stimulation test in diagnosing gonadotropin deficiency in males with delayed puberty // *The Journal of Pediatrics*. 2006. № 1 (148). С. 89–94.
115. Wu F. C. [идр.]. Patterns of pulsatile luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretion in prepubertal (midchildhood) boys and girls and patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (Kallmann's syndrome): a study using an ultrasensitive time-resolved immunofluorometric assay // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1991. № 6 (72). С. 1229–1237.
116. Yang L. [идр.]. Application of hormonal treatment in hypogonadotropic hypogonadism: more than ten years experience // *International Urology and Nephrology*. 2012. № 2 (44). С. 393–399.
117. Young J. [идр.]. Clinical Management of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism // *Endocrine Reviews*. 2019. № 2 (40). С. 669–710.
118. Young J. [идр.]. Clinical Management of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism // *Endocrine Reviews*. 2019. № 2 (40). С. 669–710.

119. Zemel B. S. [идр.]. Height adjustment in assessing dual energy x-ray absorptiometry measurements of bone mass and density in children // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2010. № 3 (95). С. 1265–1273.
120. Zenaty D. [идр.]. Bilateral anorchia in infancy: occurrence of micropenis and the effect of testosterone treatment // The Journal of Pediatrics. 2006. № 5 (149). С. 687–691.
121. Zhu J. [идр.]. Practice Variation in the Management of Girls and Boys with Delayed Puberty // Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2020. № 3 (26). С. 267–284.
122. Zitzmann M. [идр.]. European academy of andrology guidelines on Klinefelter Syndrome Endorsing Organization: European Society of Endocrinology // Andrology. 2021. № 1 (9). С. 145–167.
123. П_N014397_01[2019]_0.pdf.
124. П_N013419_01[2020]_0.pdf.
125. ЛП-001702[2020]_0.pdf.
126. ЛС-001028[2012]_0.pdf.
127. ЛС-000869[2020]_0.pdf.
128. П_N015526_01[2003]_0.pdf.
129. П_N013529_01[2021]_0.pdf.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

РУКОВОДИТЕЛИ:

Петеркова Валентина Александровна – академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, научный руководитель Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, заведующая кафедрой детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, главный внештатный детский специалист эндокринолог Минздрава России.

Безлепкина Ольга Борисовна – доктор медицинских наук, заместитель директора Центра - директор Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, профессор кафедры детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

АВТОРЫ ТЕКСТА:

Калинченко Наталья Юрьевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения тиреоидологии, репродуктивного и соматического развития Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Чугунов Игорь Сергеевич – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, заведующий детским консультативно-диагностическим отделением ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Райгородская Надежда Юрьевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО Саратовский Государственный Медицинский Университет Минздрава России

Латышев Олег Юрьевич - кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской эндокринологии ФГБОУ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования министерства здравоохранения РФ

ЭКСПЕРТЫ:

Шапкина Любовь Александровна - доктор медицинских наук, профессор Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО "Тихоокеанский государственный медицинский университет" Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Дальневосточного ФО.

Таранушенко Татьяна Евгеньевна - доктор медицинских наук, заведующая кафедрой педиатрии института последипломного образования ГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Красноярского края, главный внештатный специалист детский эндокринолог Сибирского ФО.

Петрайкина Елена Ефимовна - доктор медицинских наук, директор ОСП РНИМУ имени Н.И.Пирогова Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог г.Москвы, главный внештатный специалист детский эндокринолог Центрального ФО.

Малиевский Олег Артурович - доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Приволжского ФО.

Кияев Алексей Васильевич - доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО "Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России, руководитель Центра детской эндокринологии ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», главный внештатный специалист детский эндокринолог Свердловской области, главный внештатный специалист детский эндокринолог Уральского ФО.

Кострова Ирина Борисовна - заведующая отделением детской эндокринологии ГБУ "Детская республиканская клиническая больница им. Н. М. Кураева", главный внештатный специалист детский эндокринолог республики Дагестан, главный внештатный специалист детский эндокринолог фСеверо- Кавказского ФО.

Башнина Елена Борисовна - доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова ФГОУВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», главный внештатный специалист детский эндокринолог Северо-Западного ФО.

Галкина Галина Александровна - доктор медицинских наук, заведующая детским эндокринным отделением НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Ростовской области, главный внештатный специалист детский эндокринолог Южного ФО.

Конфликт интересов: авторы клинических рекомендаций декларируют отсутствие конфликта интересов.

Приложение Д. Форма рецензии для оформления предложений и замечаний к проекту клинических рекомендаций

Рецензия на проект клинических рекомендаций " Гипогонадизм у детей и подростков "

Фамилия И.О.:

Контактные данные:

Место работы:

Должность:

Дата заполнения:

1. Представленный проект КР «Гипогонадизм у детей и подростков» Вам понятен? ДА/НЕТ

2. Ваше отношение к значимости КР «Гипогонадизм у детей и подростков» для системы здравоохранения Российской Федерации:

3. Представленный проект КР " Гипогонадизм у детей и подростков " будет полезен (бесполезен) для практического здравоохранения, и в чем его польза (отсутствие пользы, вред)?

4. Представленный проект КР " Гипогонадизм у детей и подростков " соответствует (противоречит) законодательству Российской Федерации или (и) законодательству субъекта Российской Федерации) (если противоречит, то каким именно документам и в чём).

5. Представленный проект КР " Гипогонадизм у детей и подростков " соответствует (не соответствует) сложившейся типичной практике в здравоохранении Российской Федерации (если не соответствует, то в чём).

6. Укажите другие соображения, предложения:

7. В случае несогласия с отдельными положениями проекта КР " Гипогонадизм у детей и подростков " предложите свои варианты с указанием страницы и пункта, относительно которого предложены изменения (оформляется в соответствии с таблицей).

№ п/п	Номер страницы, название пункта	Приложение или замечание	Обоснование предложения или замечания	Источники литературы, подтверждающие предложения или замечания

Просим выслать Вашу рецензию на адрес kalinnat@rambler.ru в срок до «09» октября 2021 г. включительно.

В соответствии со сложившейся международной практикой в случае отсутствия Вашей рецензии принимается решение о том, что Вы согласны со всеми пунктами представленного проекта.