

Клинические рекомендации

Гипопитуитаризм

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **E23.0, E23.1, E89.3**

Возрастная группа: **дети**

Год утверждения: **20__**

Разработчик клинической рекомендации:

Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов»

Оглавление

Оглавление	1-2
Список сокращений	3
Термины и определения	4
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	15
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	15
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	15
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	16
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	
2.1 Жалобы и анамнез.....	24
2.2 Физикальное обследование	25
2.3 Лабораторные диагностические исследования.....	25
2.4 Инструментальные диагностические исследования.....	34
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	35
3.1 Консервативное лечение.....	35
3.2 Хирургическое лечение	38
3.3 Иное лечение.....	38
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	39
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	39
6. Организация оказания медицинской помощи	41

7. Критерии оценки качества медицинской помощи	42
Список литературы	43
Приложение А1. Рабочая группа.	52
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	54
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	56
Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....	57
Приложение В. Информация для пациента	59
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	60

Список сокращений

АКТГ – адренокортикотропный гормон
ГП – гипопитуитаризм
ИДГР – изолированный дефицит гормона роста
ЛГ – лютеинизирующий гормон
МДГА – множественный дефицит гормонов аденогипофиза
МРТ – магнитно-резонансная томография
ТТГ – тиреотропный гормон
свТ4 – свободный тироксин
СТГ – соматотропный гормон
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
УЗИ – ультразвуковое исследование
<i>GH-1</i> – ген гормона роста

Термины и определения

Анофтальмия - отсутствие глазных яблок в результате агенезии/аплазии зачатка глазного яблока. Распространенность - 1,8 : 10 000.

Астроцитомы — глиальная опухоль головного мозга, возникающая из астроцитов. Основой лечения астроцитом является хирургическое вмешательство, в последующем — химио- и лучевая терапия.

Вторичный гипогонадизм (гипогонадотропный гипогонадизм) – патологическое состояние, обусловленное отсутствием или снижением функции гонадотропных гормонов: ЛГ и ФСГ при отсутствии первичной патологии яичек или яичников.

Вторичный гипокортицизм – заболевание, обусловленное отсутствием или снижением секреции АКТГ при отсутствии первичной патологии надпочечников.

Вторичный гипотиреоз – заболевание, обусловленное отсутствием или снижением секреции ТТГ при отсутствии первичной патологии щитовидной железы.

Гамартома гипоталамуса - редкая доброкачественная опухоль гипоталамуса, (по морфологической классификации соответствует ганглиоцитоме, проявляющаяся неврологической симптоматикой, когнитивными расстройствами и преждевременным половым созреванием.

Герминома (дисгерминома, пинеалома) – дизонтогенетическая опухоль, являющаяся следствием нарушения тканевой дифференцировки и миграции тканей на ранних этапах развития эмбриона и локализуемая, как правило, в глубинных структурах головного мозга: гипофизе, гипоталамусе, третьем желудочке, перекресте зрительных нервов, шишковидном теле, области основания и проявляющаяся неврологической симптоматикой и признаками гипопитуитаризма.

Гипопитуитаризм (гипоталамо-гипофизарная недостаточность) – заболевание, обусловленное отсутствием или снижением секреции гипоталамических нейrogормонов, одного или более гипофизарных гормонов. В рамках гипопитуитаризма наиболее часто встречается дефицит СТГ, который может быть изолированным или сочетаться с недостаточностями других тропных гормонов.

Глиома зрительного нерва – медленно растущая первичная опухоль, развивающаяся из ствола зрительного нерва. Основным методом лечения является хирургическое, при необходимости – последующая рентгенотерапия.

Голопрозэнцефалия – тяжелое нарушение формирования мозга, при котором фиксируется полное или частичное отсутствие разделения на полушария в сочетании с другими пороками развития головы и лица. Симптомами данного состояния являются аномальное формирование лица с развитием циклопии, хоботкообразного носа (или отсутствия носа), заячьей губы и расщелины твердого неба.

Краниофарингиома – врожденная опухоль головного мозга эпителиального строения, развивающаяся из эмбриональных клеток гипофизарного хода (кармана Ратке) и проявляющаяся нарушением зрения, головной болью, гипогонадизмом и поражением черепных нервов.

Медуллобластома – злокачественная нейроэктодермальная опухоль задней черепной ямки, требующее комплексного лечения: хирургическое удаление дополняется лучевой и химиотерапией.

Несахарный диабет – заболевание, обусловленное отсутствием или снижением секреции вазопрессина, характеризующееся неспособностью почек реабсорбировать воду и концентрировать мочу и проявляющееся выраженной жаждой и полиурией.

Пангипопитуитаризм – заболевание, обусловленное отсутствием или снижением секреции всех гормонов, продуцируемых гипофизом.

СТГ-дефицит (соматотропная недостаточность) – изолированный дефицит соматотропного гормона.

Эпендимома — злокачественная опухоль центральной нервной системы, которая развивается из клеток эпендимы желудочков мозга и центрального канала спинного мозга, чаще всего располагающаяся в задней черепной ямке и подлежащая в основном комбинированному лечению: хирургическому, дополненному лучевой терапией.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Гипопитуитаризм (гипоталамо-гипофизарная недостаточность) – заболевание, обусловленное отсутствием или снижением секреции гипоталамических нейрогормонов, одного или более гипофизарных гормонов. В рамках гипопитуитаризма наиболее часто встречается дефицит СТГ, который может быть изолированным или сочетаться с недостаточностями других тропных гормонов.

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Гипопитуитаризм у детей может быть обусловлен врожденными и приобретенными причинами. Большинство случаев гипопитуитаризма являются результатом патологии гипоталамуса и его ножки, которые ведут к недостаточности гипоталамических сигналов к гипофизу.

Таблица 1. Этиология гипопитуитаризма у детей [1].

1. Идиопатический гипопитуитаризм

I.1 Идиопатический ГП

I.2 Нейросекреторная дисфункция

2. Врожденный гипопитуитаризм

2.1 Наследственный изолированный дефицит СТГ

2.1.1 Мутации гена гормона роста (*GHI*)

- тип IA: делеция гена СТГ, аутосомно-рецессивный тип наследования (Illig-тип СТГ-дефицита)
- тип IB: аутосомно-рецессивный тип наследования
- тип II: аутосомно-доминантный тип наследования
- тип III: X-связанная рецессивная форма наследования

2.1.2 Мутации гена рецептора ГР-РГ (*GHRH-R*)

2.2 Наследственный множественный дефицит гормонов аденогипофиза

мутации генов *POU1F1* (*PIT1*), *PROP1*, *HESX1*, *LHX3*, *LHX4*, *HESX1*, *Pitx2* и др.

2.3 Патология развития ЦНС

2.3.1 Септо-оптическая дисплазия

2.3.2 Гипоплазия аденогипофиза, гипоплазия/аплазия гипофизарной ножки, эктопия нейрогипофиза

2.3.3 Пустое турецкое седло (включая аплазию гипофиза)

2.3.4 Синдром солитарного верхнечелюстного резца

- 2.3.5 Расщелина нёба
- 2.3.6 Голопрозэнцефалия
- 2.3.7 Арахноидальная киста
- 2.3.8 Врожденная гидроцефалия
- 2.3.9 Другие
- 2.4 Комплексный синдром врожденного ГП**
 - 2.4.1 Панцитопения Фанкони
 - 2.4.2 Синдром Аксенфельда-Ригера
 - 2.4.3 Другие
- 2.5 Пренатальная инфекция**
 - 2.5.1 Краснуха
 - 2.5.2 Другие
- 3. Приобретенный гипопитуитаризм**
 - 3.1 Опухоли гипоталамо-гипофизарной области**
 - 3.1.1 Краниофарингиома
 - 3.1.2 Герминома (дисгерминома, пинеалома)
 - 3.1.3 Гамартома гипоталамуса
 - 3.1.4 Нейрофиброма
 - 3.1.5 Аденома гипофиза
 - 3.2 Опухоли мозга, не связанные с гипоталамо-гипофизарной областью**
 - 3.2.1 Астроцитомы
 - 3.2.2 Эпендимомы
 - 3.2.3 Глиомы зрительного нерва
 - 3.2.4 Медуллобластомы
 - 3.2.5 Другие
 - 3.3 Лечение по поводу опухолей вне головного мозга**
 - 3.3.1 Лимфобластный лейкоз
 - 3.3.2 Миелобластный лейкоз
 - 3.3.3 Лимфома
 - 3.3.4 Солидная опухоль
 - 3.4 Травмы**
 - 3.4.1 Черепно-мозговая травма
 - 3.4.2 Хирургическое повреждение гипофизарной ножки
 - 3.5 Инфекции**
 - 3.5.1 Вирусный, бактериальный энцефалит и менингит
 - 3.5.2 Неспецифический (аутоиммунный?) гипофизит
 - 3.6. Инфильтративные болезни**
 - 3.6.1 Гистиоцитоз
 - 3.6.2 Саркоидоз

Врожденный гипопитуитаризм может быть вызван мутациями в генах, контролирующих продукцию СТГ, вовлеченных в формирование гипофиза, ответственных за реализацию сигнала гормон роста — релизинг-гормон (ГР-РГ).

Таблица 2. Дефекты генов, обуславливающие изолированный дефицит гормона роста

	Тип наследования	Молекулярный дефект	Проявления СТГ-дефицита	Гипогликемии	Микропенис (у мальчиков)	Эффект терапии ГР
Тип IA (ИДГР IA) [2, 3]	аутосомно-рецессивный	Делеции или гомозиготные мутации <i>GHI</i> (грубые дефекты)	Выраженная постнатальная задержка роста, тяжелейшая недостаточность СТГ	+	+	Повышенный риск (на 50%) образования высокого титра антител к экзогенному ГР, которые блокируют ростостимулирующий эффект ГР
Тип IB (ИДГР IB) [4]	аутосомно-рецессивный	мутации или небольшие делеции <i>GHI</i> ; мутации <i>GHRH-R</i>	Недостаточность СТГ менее выражена, чем при ИДГР IA	+/-	+/-	+
Тип II (ИДГР II) [5-7]	аутосомно-доминантный	Мутации сплайсинга, миссенс-мутации <i>GHI</i>	Проявления схожи с ИДГР IB	+/-	+/-	++
Тип III (ИДГР III)	X-сцепленный	смежные генные дефекты (мутации или делеции) на длинном плече X хромосомы (Xq21.3—q22), в области, содержащей два локуса, один — необходим для нормальной продукции иммуноглобулинов, второй — для экспрессии СТГ	Сочетается с гипо-g-глобулинемией	+/-	+/-	+

Дефекты рецептора ГР-РГ [8, 9]	аутосомно-рецессивный	Мутации <i>GHRH-R</i>	Дефицит роста при рождении. Выраженная постнатальная задержка роста Микроцефалия. Асимптомная артериальная гипотония	—	—	+
--------------------------------	-----------------------	-----------------------	---	---	---	---

- **Наследственный изолированный дефицит гормона роста** ассоциирован с 5 различными наследуемыми заболеваниями (табл. 2).

- **Наследственный множественный дефицит гормонов аденогипофиза**

Помимо изолированной формы, известны наследственные варианты недостаточности СТГ, сочетающиеся с дефицитом других тропных гормонов гипофиза. Молекулярной основой множественного дефицита гипофизарных гормонов являются мутации в генах, кодирующих гипофизарные транскрипционные факторы, участвующие в эмбриогенезе аденогипофиза. К данным генам относятся гены: *POU1F1 (PIT1)*, *PROP1*, *HESX1*, *LHX3*, *LHX4*, *Pitx2*, *OTX2*, при этом патология различных генов вызывает различную клиническую картину заболевания [10] (табл.3).

Для пациентов, имеющих мутации *POU1F1 (PIT1)*, характерен тяжелый дефицит СТГ и пролактина [11, 12], тогда как степень выраженности недостаточности ТТГ может варьировать.

Наиболее частым из всех известных в настоящее время генетических дефектов, лежащих в основе врожденного ГП, является патология *PROP1* [13]. В отличие от лиц с дефектом *POU1F1 (PIT1)*, пациенты с мутацией *PROP1* имеют сопутствующий гипогонадизм и гипокортицизм. Гипокортицизм развивается постепенно и манифестирует, как правило, не ранее подросткового возраста, хотя могут встречаться случаи с дебютом в раннем детстве [14, 15]. У большинства пациентов дебют СТГ-дефицита и значительное отставание. Около 20% пациентов с мутациями *PROP1* имеют гиперплазию аденогипофиза при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) [16-18] с последующей ее инволюцией в процессе жизни, вплоть до развития «пустого турецкого седла» [16, 18-19]. МРТ-картина гиперплазии аденогипофиза у ребенка любого возраста с дефицитом СТГ/Прл/ТТГ является показанием для молекулярной диагностики, в первую очередь, для анализа гена *PROP1* [19]. Патология гена *HESX1* («homeobox gene expressed in embryonic stem cells») описана у детей с ГП, сочетанным с септооптической дисплазией (синдром de Morsier). Синдром de Morsier подразумевает триаду врожденных аномалий среднего мозга, зрительного анализатора и гипофиза:

- гипоплазия зрительных нервов и хиазмы,
- агенезия/гипоплазия прозрачной перегородки или мозолистого тела,
- гипоплазия гипофиза и гипопитуитаризм: от ИДГР до пангипопитуитаризма.

Таблица 3. Дефекты генов, обуславливающие множественный дефицит гормонов аденогипофиза

Ген	Дефицит гормонов	МР-картина гипоталамо-гипофизарной области	Возможная сочетанная патология	Эффект терапии ГР
<i>POU1F1</i> <i>PIT1</i>) [20, 21]	СТГ / Прл / ТТГ	гипоплазия аденогипофиза / норма	—	+
<i>PROP1</i> [22-24]	СТГ / Прл / ТТГ / ЛГ, ФСГ / ± АКТГ	гипоплазия аденогипофиза / норма/ гиперплазия аденогипофиза	—	+
<i>HESX1</i> [25]	СТГ / ± Прл / ТТГ / ± ЛГ, ФСГ / АКТГ / ± вазопрессин (м.б. изолированный СТГ-дефицит)	гипоплазия аденогипофиза	Септооптическая дисплазия	+
<i>OTX2</i>	СТГ / Прл / ТТГ / ЛГ, ФСГ / АКТГ / ± вазопрессин (м.б. изолированный СТГ-дефицит)	гипоплазия аденогипофиза / гипоплазия (аплазия) воронки / эктопия нейрогипофиза	Задержка психомоторного развития, судороги, билатеральная анофтальмия или микрофтальмия	+
<i>GLI2</i>	СТГ / Прл / ТТГ / ЛГ, ФСГ / АКТГ	гипоплазия аденогипофиза/эктопия нейрогипофиза	Синдром солитарного верхнечелюстного резца, голопрозэнцефалия, черепно-лицевые аномалии, частичная агенезия мозолистого тела, полидактилия	+
<i>LHX3</i>	СТГ / Прл / ТТГ / ЛГ, ФСГ	гипоплазия аденогипофиза / гиперплазия аденогипофиза	Короткая шея, ограниченная ротация шеи и позвоночника, не	+

	связанная с патологией позвоночника, тугоухость			
<i>LHX4</i>	СТГ /ТТГ / ± ЛГ, ФСГ / АКТГ	гипоплазия аденогипофиза или гипоплазия аденогипофиза / гипоплазия (аплазия) воронки / эктопия нейрогипофиза	Синдром разрыва гипофизарной ножки, проявляющийся гиперпролактиемией	+
<i>Pitx2</i>	СТГ /Прл / ТТГ / ЛГ, ФСГ / АКТГ	гипоплазия аденогипофиза	Синдром Аксенфельда- Ригера	+

Вместе с тем, далеко не у всех детей с клиническими признаками септо-оптический дисплазии удастся выявить мутации гена *HESH1*, что свидетельствует о вероятной причастности других, пока не известных генов в развитии синдрома de Morsier [25]. В частности *Otx2* – один из транскрипционных факторов, роль которого в развитии гипоталамо-гипофизарной системы во многом остается не ясной (на сегодня известно, что он влияет на экспрессию *HESH1*), тем не менее, мутации в гене, его кодирующим (*OTX2*) выявлены при септо-оптической дисплазии. Известные мутации *OTX2* ассоциированы с гипопитуитаризмом, сочетающимся с тяжелой патологией глаз - билатеральной анофтальмией или микрофтальмией [26], задержкой психомоторного развития, судорогами и различными МР-аномалиями: гипоплазией аденогипофиза, гипоплазией (аплазией) воронки и эктопией нейрогипофиза [27-29].

Гетерозиготные мутации гена *GLI2* были идентифицированы у пациентов с голопроэнцефалия. У всех из них наблюдался ГП, сочетающийся с различной степени выраженности черепно-лицевыми аномалиями: хоботкообразный нос, расщелины мягкого и твердого неба, солитарный верхнечелюстной резец [30, 31]. С другой стороны, описаны мутации в гене *GLI2*, ассоциированные с ГП без срединных черепно-лицевых аномалий [32, 33].

Мутации *LHX3* вызывают недостаточность тропных гормонов, за исключением дефицита АКТГ в большинстве случаев, хотя пациенты с гипокортицизмом так же описаны [34]. Как правило, при дефекте данного гена имеется гипоплазия гипофиза, при этом нейрогипофиз, воронка и срединные структуры головного мозга интактны. Большинство пациентов имеют короткую шею, сочетающуюся с ригидностью шеи и позвоночника, хотя описаны пациенты с достаточным объемом движений [35], у некоторых выявлена тугоухость.

В зависимости от мутации *LHX4* может наблюдаться гипопитуитаризм: от изолированного СТГ-дефицита до пангипопитуитаризма (в большинстве случаев имеется сочетанный дефицит СТГ, ТТГ и АКТГ), гипоплазия аденогипофиза, в некоторых случаях сочетающаяся с гипоплазией воронки и эктопией нейрогипофиза, гипоплазией мозолистого тела [36, 37].

Приобретенный гипопитуитаризм наиболее часто обусловлен развитием опухолей центральной нервной системы различной этиологии, в первую очередь, затрагивающими гипоталамо-гипофизарную область. После проведенного лечения

таких опухолей (операция, лучевая терапия, химиотерапия), как правило, проявления гипопитуитаризма нарастают. Краниофарингиома является опухолью гипоталамо-гипофизарной области, наиболее часто встречаемой в детском возрасте [38-40]. Поскольку краниофарингиома развивается из остатков эпителия кармана Ратке, соединяющего в эмбриональном периоде глотку с гипофизом, вероятность поражения гипоталамо-гипофизарной системы при краниофарингиоме крайне велика (у 32-52% детей эндокринные недостаточности наблюдаются до диагностики заболевания, 80% детей на момент диагностики имеют низкие концентрации ИФР1. До начала лечения СТГ-дефицит имеют 75-100% детей, гипокортицизм – 20-70%, гипотиреоз – 3-30%, гиперпролактинемию, как результат компрессии гипоталамической ножки – 8-20%, сахарный диабет – 10-29%. У подростков краниофарингиома может быть причиной задержки пубертата [41]. Наиболее чувствительным методом обнаружения краниофарингиомы является МРТ головного мозга, особенно с контрастным усилением.

Более редкими причинами ГП у детей могут быть аденома гипофиза, герминома и гамартома.

Ряд объемных образований, таких как глиома зрительных нервов и астроциты анатомически не связаны с гипофизом, однако их локализация в непосредственной близости к гипоталамо-гипофизарной области, прогрессирование или проводимое лечение могут осложняться явлениями ГП [42].

Для лечения пациентов с медуллобластомой, ретинобластомой, лимфогранулематозом, острым лимфобластным лейкозом применяются высокие дозы облучения. Вместе с тем показано, что облучение головного мозга в дозе 40 Гр и выше практически в 100% вызывает развитие соматотропной недостаточности [43]. Вследствие этого, СТГ-дефицит в данных случаях развивается как результат лучевой терапии опухолевого процесса. Несмотря на попытки ограничения повреждающего влияния радиации на окружающие ткани, часть дозы неминуемо приходится на гипоталамо-гипофизарную область.

Развитие ГП у детей в ряде случаев наблюдается после общего облучения при пересадке костного мозга, у пациентов, получающих химиотерапию по поводу онкологических заболеваний. Приобретенная соматотропная недостаточность, вне зависимости от причин ее возникновения, в большинстве случаев сочетается с дефицитом других тропных гормонов, однако «выпадение» гипофизарных гормонов происходит не одновременно, а имеет определенную стадийность. Вместе с тем

секреция СТГ, являясь, по-видимому, наиболее чувствительной к действию повреждающего фактора, страдает одной из первых, в дальнейшем к ней могут присоединиться недостаточность тиреотрофов, гонадотрофов, кортикотрофов. Гораздо реже развивается несахарный диабет (при поражении гипоталамических ядер или повреждении воронки гипофиза).

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Частота ГП у детей в разных странах колеблется от 1 : 4 000 до 1 : 10 000 детского населения [38]. Распространенность ГП в Российской Федерации по данным на 01.01.2019 года составляет 1 : 8780 детского населения (11,4 : 100 000 детского населения) [44]. Мальчики болеют в два раза чаще, чем девочки.

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Особенности кодирования

E23.0 Гипопитуитаризм

E23.1 Медикаментозный гипопитуитаризм

E89.3 Гипопитуитаризм, возникший после медицинских процедур

Гипопитуитаризм, вызванный облучением

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Единой классификации ГП не существует. Гипопитуитаризм у детей рассматривается как комплекс патогенетически различных заболеваний, объединенных общей клинической симптоматикой. ГП может быть идиопатическим (большинство случаев в настоящее время) и органическим (этиологический фактор выявлен), спорадическим и семейным (наследственным), с выявленным генетическим дефектом или не выявленным, врожденным и приобретенным. Для клиницистов наиболее удобной и практичной является классификация на основе этиологии ГП (табл.1).

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клиническая картина обусловлена тропными недостаточностями, входящими в состав ГП конкретного пациента, в первую очередь, СТГ-дефицитом, являющегося облигатной составляющей ГП у детей.

Основными клиническими чертами соматотропной недостаточности являются:

- постнатальное отставание в росте (рост ниже 3-й перцентиля или ниже 2 стандартных отклонений ($< -2,0$ SDS) от популяционной средней для соответствующего хронологического возраста и пола);
- прогрессирующее замедление темпов роста.

Рост

SDS (Standard Deviation Score) - коэффициент стандартного отклонения - интегральный показатель, применяемый для оценки соответствия индивидуального роста ребенка референсным для соответствующего возраста и пола данным. SDS показывает, сколько стандартных (сигмальных) отклонений составляет разница между средним арифметическим и измеренным значением. Расчет SDS производится по формуле:

$SDS \text{ роста} = (x - X)/SD$, где x - рост ребенка, X - средний рост для данного хронологического возраста и пола, SD - стандартное отклонение роста для данного хронологического возраста и пола.

$SDS = -2$ соответствует 3-й перцентилю,

$SDS = 0$ соответствует 50-й перцентилю;

$SDS = +2$ соответствует 97-й перцентилю.

Постнатальный рост детей с ГП различается в зависимости от этиологии заболевания. При заболевании вследствие генетических дефектов, отставание в росте может наблюдаться уже в первые месяцы или годы жизни. Повреждения в гипоталамо-гипофизарной области, возникшие во время родов, как правило проявляются отставанием в росте с 3-4 лет. Задержка роста вследствие приобретенных причин наблюдается позднее, обычно после 5-7 лет. Для оценки генетического компонента рассчитывается «генетически программируемый рост» (ГПР):

$ГПР = (\text{рост отца} + \text{рост матери} + 13 \text{ см})/2 \pm 10 \text{ см}$ - для мальчиков,

$ГПР = (\text{рост отца} + \text{рост матери} - 13 \text{ см})/2 \pm 7 \text{ см}$ - для девочек.

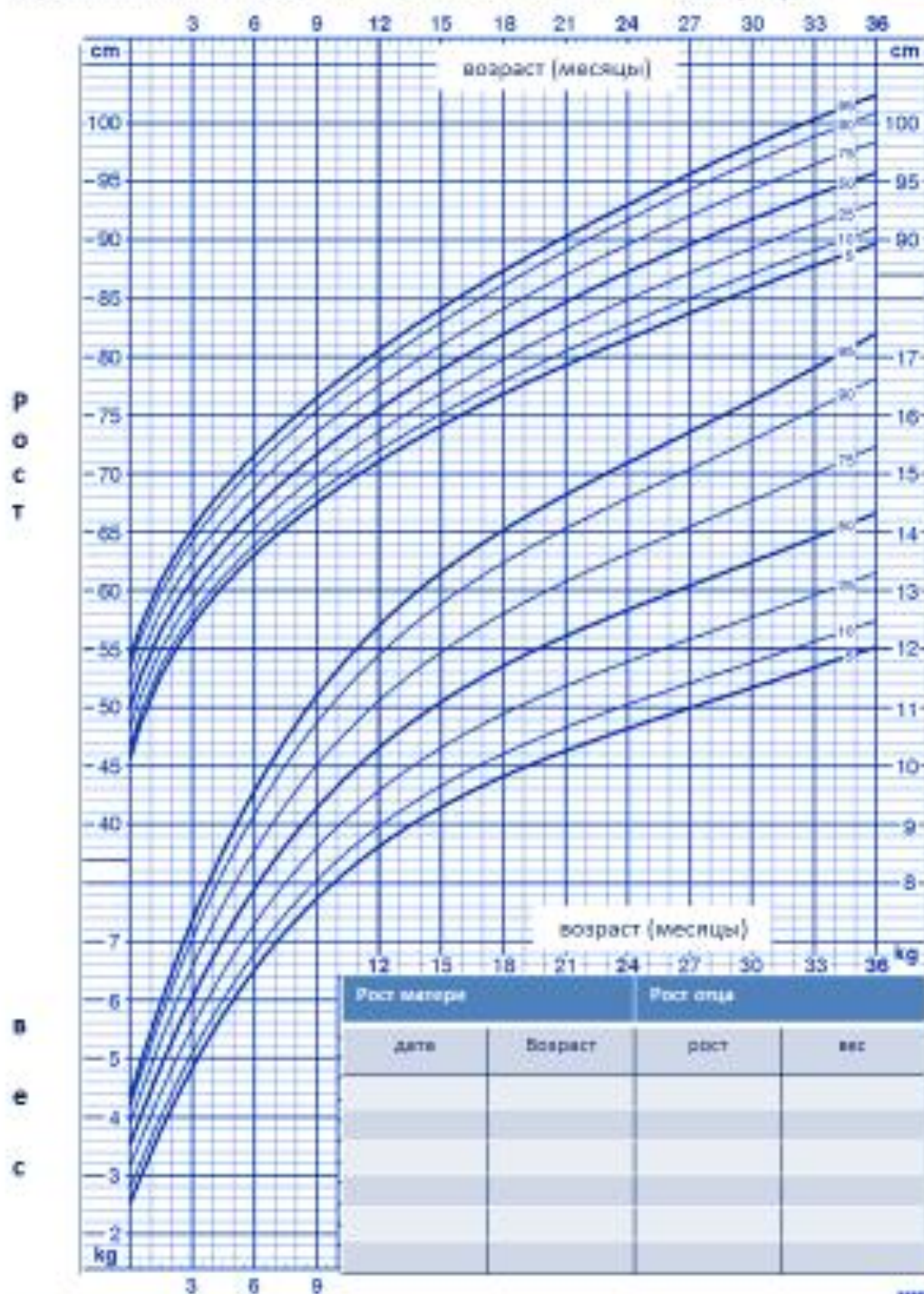
Для оценки показателей физического развития детей применяются специальные весо-ростовые кривые (рис. 1-4).

Мальчики: от рождения до 36 месяцев

Ф.И.О. _____

Перцентильные таблицы: рост/возраст и вес/возраст

Номер карты: _____



Published May 20, 2000 (revised 4/20/03)

SOURCE: Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



SAFER • HEALTHIER • PEOPLE®

Рисунок 1. Перцентильные кривые роста и массы тела (мальчики, 0-36 месяцев)



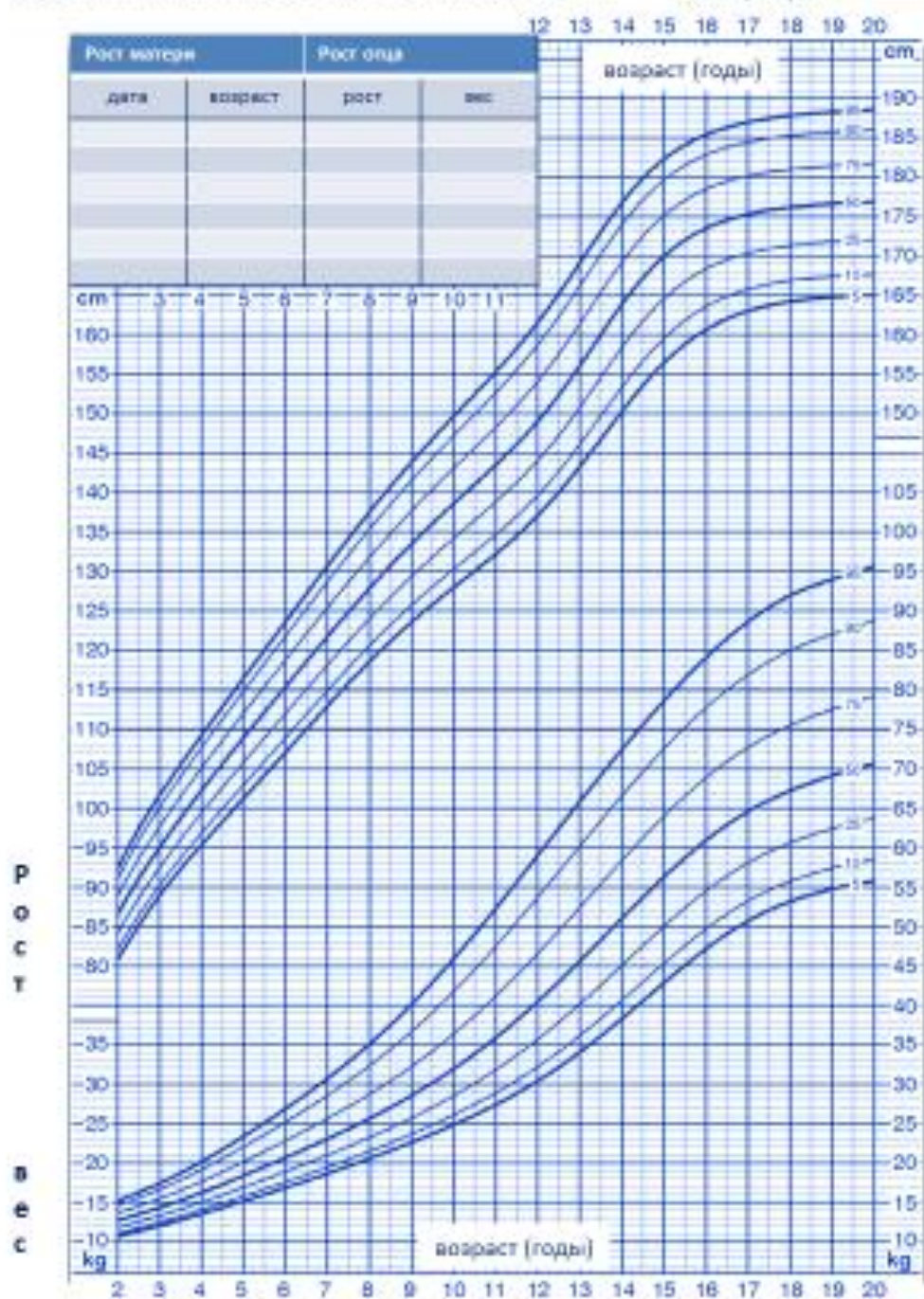
Рисунок 2. Перцентильные кривые роста и массы тела (девочки, 0-36 месяцев)

Мальчики: от 2 до 20 лет

Ф.И.О. _____

Перцентильные таблицы: рост/возраст и вес/возраст

Номер карты _____



Published May 26, 2000 modified 11/21/00.

SOURCE: Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000). <http://www.cdc.gov/growthcharts>

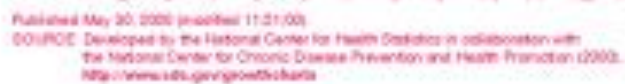


SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

Рисунок 3. Перцентильные кривые роста и массы тела (мальчики, 2-20 лет)

Ф.И.О. _____

Номер карты _____



19

Скорость роста

Анализ скорости роста позволяет выявить отклонение от кривой роста в ранние сроки. Для оценки скорости роста необходимо располагать данными как минимум двух точных измерений. Для минимизации погрешностей расчетов предпочтительнее, чтобы интервал между измерениями был не менее 6 месяцев. Скорость роста рассчитывается по формуле:

$$\text{Скорость роста (см/год)} = (\text{рост 2} - \text{рост 1}) / \text{ХВ 2} - \text{ХВ 1}$$

рост 1 (см) – актуальный показатель роста

рост 2 (см) – предшествовавший ему (как минимум за 6 месяцев) показатель роста

ХВ 1 (годы) – хронологический возраст на момент измерения роста 1

ХВ 2 (годы) – хронологический возраст на момент измерения роста 2

При нормальном или незначительно сниженном росте, скорость роста является ключевым показателем патологического процесса. Поскольку параметр оценивается в возрастном аспекте, предпочтительнее пользоваться SDS скорости роста. Скорость роста и SDS скорости роста наиболее информативны у детей допубертатного возраста. У детей старше 10-11 лет оценка данных показателей может быть сопряжена со значительными погрешностями в связи с быстрой динамикой скорости роста в этом возрасте и различными сроками вступления в пубертат.

Пропорциональность телосложения

Для соматотропной недостаточности характерно пропорциональное телосложение. Оценка пропорциональности телосложения проводится для дифференциальной диагностики с различными формами скелетных дисплазий. С целью выявления стертых, трудно диагностируемых форм, помимо анамнестических и клинических данных требуется проведение рентгенологической диагностики, измерение соотношения «верхний сегмент/нижний сегмент» (табл. 4), окружности головы, размаха рук (при пропорциональном телосложении размах рук равен росту).

Таблица 4. Средний коэффициент «верхний сегмент/нижний сегмент»

возраст	мальчики	девочки	возраст	мальчики	девочки
0,5-1,4	1,81	1,86	9,5-10,4	1,12	1,11
1,5-2,4	1,61	1,80	10,5-11,4	1,10	1,08
2,5-3,4	1,47	1,44	11,5-12,4	1,07	1,07
3,5-4,4	1,36	1,36	12,5-13,4	1,06	1,07
4,5-5,4	1,30	1,29	13,5-14,4	1,04	1,09
5,5-6,4	1,25	1,24	14,5-15,4	1,05	1,10
6,5-7,4	1,20	1,21	15,5-16,4	1,07	1,12
7,5-8,4	1,16	1,16	16,5-17,4	1,08	1,12
8,5-9,4	1,13	1,14	17,5-18,4	1,09	1,12

Комментарии: При значительном отставании костного созревания, при оценке пропорциональности телосложения целесообразнее ориентироваться на «костный возраст» ребенка

Клинические особенности гипопитуитаризма

- Выраженная низкорослость (рост ниже 3-й перцентили или ниже 2 стандартных отклонений (< -2.0 SDS) от популяционной средней для данного хронологического возраста и пола; рост более чем на 1,5 SD)
 - Постнатальное отставание в росте
 - Прогрессирующее замедление роста (скорость роста более чем на 1 SD ниже (при хронологическом возрасте >1 года) для данного хронологического возраста и пола; или снижение SD роста составляет более 0,5 в течение 1 года у ребенка старше 2 лет
 - При отсутствии низкорослости скорость роста за 1 год более чем на 2 SD ниже средней, или скорость роста за 2 года более чем на 1,5 SD ниже средней
 - Пропорциональное телосложение (размах рук равен росту, окружность головы соответствует росту, коэффициент «верхний/нижний сегмент» - нормальным значениям)
 - * Мелкие черты лица («кукольное лицо», лицо «херувима») в сочетании с крупным нависающим лбом за счет недоразвития костей лицевого скелета при удовлетворительном росте костей мозгового черепа. Могут встречаться: западающая переносица, мелкие орбиты, микрогнатия
 - * Ранние постнатальные симптомы врожденного СТГ-дефицита: гипогликемии натощак, часто выраженная (< 3 ммоль/л), длительная желтуха, неонатальный холестаз
 - Задержка костного созревания
 - * Позднее закрытие большого родничка
 - * Позднее прорезывание зубов, запоздалая смена зубов. Иногда - недоразвитие эмали, неправильный рост зубов. Нередко - множественный кариес зубов
 - Тонкая кожа
 - Высокий голос
 - Тонкие ломкие сухие волосы
 - Медленный рост волос, ногтей
 - * Микропенис у мальчиков
 - * Задержка спонтанного пубертата при ИДГР
 - Как правило, нормальное интеллектуальное развитие
- * признаки, характерные для врожденного дефицита гормона роста.

Комментарии: Пациенты с ГП могут значительно отличаться фенотипически, даже в пределах одного генетического дефекта.

Гипогликемии

Поскольку СТГ играет важную роль в регуляции углеводного обмена, активируя продукцию глюкозы печенью и замедляя ее периферический клиренс, в условиях дефицита гормона роста возможно развитие гипогликемии. Гипогликемии более характерны для пациентов младшего возраста, выявляются примерно в 10% случаев. На первом году жизни риск развития гипогликемии гораздо выше.

Клинические проявления гипогликемии: повышенный аппетит, бледность, потливость, беспокойство, судорожный синдром, как правило, наблюдаются в ранние утренние часы, но могут возникать и во сне. Риск неонатальной гипогликемии выше при сопутствующей недостаточности адренокортикотропного гормона (АКТГ).

Дефицит других тропных гормонов

Вторичный гипотиреоз

Симптоматика: брадикардия, гипотензия, сухость кожи, зябкость, запоры, избыток массы тела, медлительность. В отличие от первичного, клинические симптомы вторичного гипотиреоза более стерты (частота умственной недостаточности крайне редка), появляются позднее (обычно после 3-летнего возраста) и сочетаются с недостаточностями других тропных гормонов.

Вторичный гипокортицизм

Гипокортицизм является наиболее серьезной из всех гипофизарных недостаточностей, поскольку способен привести к угрожающему жизни состоянию. Симптоматика вторичного гипокортицизма в обычном состоянии или отсутствует, или имеет минимальные проявления: слабость, повышенная утомляемость, склонность к гипотонии. На фоне интеркуррентных заболеваний (инфекционные заболевания, травма, хирургическое вмешательство) и стрессорных ситуаций дефицит АКТГ/кортизола может вызвать криз острой надпочечниковой недостаточности, который (при отсутствии адекватной терапии) может привести к летальному исходу.

Вторичный гипогонадизм

Дефицит гонадотропинов не проявляется у детей раннего и препубертатного возраста, поскольку низкие уровни гонадотропинов (лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов) характерны и для здоровых детей этого возраста. Клинические проявления: отсутствие признаков начала полового развития при костном возрасте 13 лет у мальчиков и 12 лет у девочек.

Дефицит пролактина

У детей и подростков недостаточность пролактина клинических проявлений не имеет.

Дефицит антидиуретического гормона (вазопрессина)

Вызывает развитие несахарного диабета центрального генеза, развивающегося, как правило, вследствие оперативного лечения опухолей гипоталамо-гипофизарной области. Клинико-лабораторными проявлениями являются: полиурия, полидипсия, реже - никтурия, энурез.

Психоинтеллектуальное развитие

Как правило, интеллектуальное развитие детей с ГП заметно не страдает. Вместе с тем возможны специфические когнитивные расстройства, обусловленные незрелостью ЦНС, коррелирующей со степенью дифференцировки костного скелета. Данные проблемы усугубляют окружающая обстановка и психосоциальные факторы, вызванные низкорослостью.

Характерными поведенческими особенностями являются: повышенная потребность в родительской опеке, трудности при общении со сверстниками, сниженная самооценка, инфантильная оценка окружающего мира.

Нарушения психосоциальной адаптации при низкорослости усиливаются с возрастом, достигая максимума в пубертатном возрасте.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

2.1 Жалобы и анамнез

Жалобы на отставание в росте, низкие темпы роста.

При врожденном гипопитуитаризме в анамнезе имеются сведения о рождении с нормальными показателями длины и массы тела; начало отставания с ранних лет жизни; могут быть сведения о длительной желтухе новорожденных; эпизодах судорог, на фоне которых фиксировались гипогликемии; позднее закрытие большого родничка; позднее прорезывание зубов.

В случае приобретенного ГП, в анамнезе – замедление темпов роста с определенного возраста, до которого скорость роста была нормальной; сведения о ранее проведенном лечении: хирургическом, ПХТ, лучевой терапии по поводу опухолей головного мозга.

2.2 Физикальное обследование

Для оценки физического развития ребенка проводят измерение роста/длины тела, роста сидя, массы тела, с последующим расчетом индекса массы тела, SDS роста, SDS индекса массы тела, соотношения «верхнего» сегмента к «нижнему».

Для ГП характерна выраженная низкорослость - дефицит роста: рост ≤ -2.0 SDS (по критериям ВОЗ или программе Aukology [референсные данные: UK Tanner Whitehouse], ссылка для скачивания программ находится по адресу: <https://cloud.mail.ru/public/HmJf/W8zNABGps>) для соответствующего хронологического возраста и пола при наличии пропорционального телосложения. Разница между SDS роста ребенка и SDS его среднеродительского роста превышает 1.5 SDS.

Комментарии. У детей с приобретенными формами ГП и СТГ-индуцированными гипогликемиями задержка роста (рост < -2 SD) может отсутствовать.

2.3 Лабораторная диагностика

2.3.1 Вторичный гипотиреоз

Подтверждает диагноз вторичного гипотиреоза сниженный свободный Т4, зафиксированный как минимум в двух образцах крови на фоне нормального, сниженного или умеренно повышенного ТТГ [45-47].

Уровень убедительности рекомендаций В. Уровень достоверности доказательств 3.

2.3.2 Вторичный гипокортицизм. Наличие вторичного гипокортицизма подтверждает:

- низкий уровень базального кортизола (ниже нижней границы нормы для соответствующего возраста) в нескольких образцах крови, взятых в ранние утренние часы на фоне сниженного или нормального АКТГ [48-49].

Комментарии. Кортизол определяется в 2-3 образцах крови, забор крови производится рано утром: в 6.00-8.00. При значении кортизола крови < 250 нмоль/л гипокортицизм вероятен, при > 500 нмоль/л гипокортицизм исключается.

- или низкий стимулированный уровень кортизола на фоне пробы с инсулином (табл. 5).

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 4.

Таблица 5. Концентрация кортизола в крови на фоне стимулирующей пробы с инсулином

Концентрация кортизола, нмоль/л	< 300	300 - 550	> 550
---------------------------------	---------	-----------	---------

интерпретация	наличие гипокортицизма подтверждается	наличие гипокортицизма вероятно	наличие гипокортицизма исключается
тактика	Пожизненная заместительная терапия глюкокортикоидами	Наблюдение в динамике. Возможно применение глюкокортикоидов коротким курсом на фоне стрессовых ситуаций и интеркуррентных заболеваний	терапия глюкокортикоидами не требуется

2.3.3 Вторичный гипогонадизм. Наличие вторичного гипогонадизма подтверждают:

- отсутствие признаков полового развития при костном возрасте 13 лет у мальчиков и 12 лет у девочек;
- низкие базальные концентрации ЛГ, ФСГ, половых гормонов;
- отсутствие подъема ЛГ и ФСГ на стимуляцию аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона:
 - Бусерилин по 1 дозе (0,15 мг) в каждый носовой ход, определение ЛГ, ФСГ в каждой временной точке забора крови: 0, 1, 4 ч;
 - Диферелин 0,1 мг подкожно, определение ЛГ, ФСГ в каждой временной точке забора крови: 0, 1, 4 ч.

Комментарии. ЛГ выше 10 ЕД/л свидетельствует об активации истинного (гонадотропинзависимого) полового развития и отсутствии гипогонадизма.

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

2.3.4 Гипопролактинемия. Низкий уровень пролактина в нескольких образцах крови подтверждает наличие гипопролактинемии.

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

2.3.5 Центральным несахарный диабет. Наличие центрального несахарного диабета подтверждают:

- полиурия (табл. 6).

Таблица 6. Полиурия у детей

возраст	суточный диурез, мл
новорожденные	>150 мл/кг/сут
до 2 лет	>100—110 мл/кг/сут
дети старшего возраста	>2 л/м ² /сут или 40—50 мл/кг/сут

- низкая осмоляльность мочи (<300 мосмоль/кг) и/или низкая относительная плотность мочи (<1005);

Примечание. При отсутствии возможности лабораторного определения осмоляльности сыворотки и мочи, используют расчетный метод.

Осмоляльность мочи рассчитывается по формуле:

осмоляльность мочи (мосмоль/кг) = (удельный вес мочи — 1000) · 33,3.

Осмоляльность сыворотки рассчитывается по формуле (все параметры в ммоль/л):

осмоляльность сыворотки (мосмоль/кг) = 2 · (Na+K) + глюкоза + мочеви́на (BUN).

- нормальный или повышенный (>300 мосмоль/кг) уровень осмоляльности сыворотки и/или нормальный или повышенный (выше верхней границы нормы) уровень натрия сыворотки;
- результаты пробы с ограничением жидкости: повышение уровня натрия выше верхней границы нормы, при этом осмоляльность сыворотки становится больше осмоляльности мочи;
- наличие эффекта от введения десмопрессина (десмопрессин для перорального применения — 0,1 мг, десмопрессин для сублингвального применения — 60 мкг, десмопрессин в виде назального спрея - по 10 мкг (по 1 впрыску) в каждый носовой ход), оценивается через 4 ч после введения:
 - соотношение осмоляльности мочи к осмоляльности сыворотки >1,5;
 - **или** осмоляльность мочи > 600 мосмоль/кг;
 - **или** увеличение относительной плотности мочи >1010.

Примечание: для пациентов, имеющих КТ- или МР-признаки объемного образования гипоталамо-гипофизарной области или в анамнезе оперативное лечение опухоли гипоталамо-гипофизарной области, для постановки диагноза несахарного диабета проведение пробы с ограничением жидкости не является обязательным. Достаточно наличия клинически явной полиурии, низкой относительной плотности мочи во всех пробах анализа мочи по Зимницкому и эффекта от введения десмопрессина.

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

2.3.6 СТГ-дефицит

2.3.6.1 Инсулиноподобный фактор роста 1 ИФР1

Уровень ИФР1 имеет лишь незначительные суточные колебания, поэтому его однократное определение является важным параметром в диагностике дефицита гормона роста. Концентрация ИФР1 зависит от возраста, пола, стадии пубертата. Существует зависимость уровня ИФР1 от питания ребенка, его тиреоидного статуса, наличия хронических эндокринных и не эндокринных заболеваний. При диагностике дефицита СТГ концентрация определяемого ИФР1 используется в совокупности с результатами СТГ-стимуляционных проб.

Нормальный уровень ИФР1 в сыворотке не исключает диагноз дефицита СТГ.

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 4.

Низкая концентрация ИФР1 (ниже нижней границы референсных значений для соответствующего хронологического возраста и пола) только в совокупности с результатами СТГ-стимулирующих тестов подтверждает дефицит СТГ при исключении других причин низких значений данных показателей.

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 4.

2.3.6.2 СТГ-стимулирующие пробы

Критерием диагностики СТГ-дефицита являются результаты СТГ-стимулирующих проб, основанных на способности различных фармакологических препаратов стимулировать секрецию и выброс СТГ соматотрофами аденогипофиза.

Уровень убедительности рекомендаций А. Уровень достоверности доказательств 2.

Изолированная оценка физиологической секреции гормона роста ребенка (однократное измерение базального уровня СТГ, определение ночной спонтанной секреции СТГ, исследование экскреции СТГ в моче, исследование секреции СТГ при физической нагрузке) не является диагностическим критерием СТГ-недостаточности [45].

Уровень убедительности рекомендаций В. Уровень достоверности доказательств 2.

СТГ-стимулирующие пробы проводятся после комплексного обследования ребенка и исключения всех других возможных причин низкорослости [45-48]:

- тяжелые соматические заболевания в состоянии декомпенсации, способных оказывать влияние на темпы роста: целиакия; заболевания кишечника, приводящие

к нарушению всасывания; заболевания сердца, печени и почек, вызвавшие их недостаточность; анемия и др.;

- врожденные системные заболевания скелета, костно-хрящевые дисплазии;
- синдромальная низкорослость; у всех девочек с задержкой роста требуется обязательное исследование кариотипа вне зависимости от наличия или отсутствия фенотипических признаков синдрома Шерешевского-Тернера;
- эндокринные заболевания в состоянии декомпенсации: первичный гипотиреоз, гиперкортицизм, сахарный диабет. Дефицит других тропных гормонов, помимо дефицита СТГ, должен быть компенсирован.

Для провокационных проб используются клофелин, инсулин короткого действия, Леводопа, глюкагон (табл. 7). Выбор конкретной пробы - решение лечащего врача, проводящего обследование. Так как каждая из проб имеет свои особенности, то в условиях одной клиники целесообразно постоянно использовать какие-либо две определенные.

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

В качестве первой пробы у допубертатных детей предпочтительнее использовать клофелин. У подростков (при наличии признаков полового созревания и достижения костного возраста 12-13 лет) исследование чаще начинают с инсулиновой пробы, далее проводят пробу с клофелином.

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

У детей до 5 лет следует избегать пробы с инсулином, при необходимости ее проведения доза инсулина должна быть снижена до 0,05—0,07 ЕД/кг. Проба с инсулином противопоказана при выраженной гипогликемии (базальный уровень сахара крови < 3 ммоль/л), эпилепсии и/или лечении ее в анамнезе, текущей терапии противоэпилептическими препаратами, патологии сердца. В этих случаях проводится проба с глюкагоном (применяется только у детей до 6-летнего возраста). Диагностический уровень СТГ-дефицита на пробе с глюкагоном: менее 7 нг/мл [49].

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 4.

Таблица 7. СТГ-стимулирующие пробы, используемые для диагностики соматотропной недостаточности у детей

Фарм. препарат	Доза, метод введения	Схема забора крови, мин	Побочные эффекты
Клофелин (Клофелин)	0,15 мг/м ² , per os	0, 30, 60, 90, 120	сонливость, снижение АД,

			брадикардия
Инсулин растворимый [человеческий генно- инженерный] (Актрапид НМ, Хумулин Р, Росинсулин Р, Ринсулин Р, Биосулин Р)	0.1 Ед/кг, в/в струйно	0, 15, 30, 45, 60, 90	гипогликемия
Леводопа (Леводопа, Леводопа/Бенсеразид- Тева, Мадопар)	125 мг (при массе тела < 15 кг) 250 мг (при массе тела 15-35 кг) 500 мг (при массе тела > 35кг) per os	0, 30, 60, 90, 120	тошнота, рвота, головокружение, головная боль, боли в животе
Глюкагон (ГлюкаГен) (применяется только у детей до 6-летнего возраста)	30 мкг/кг, но не больше 1 мг, п/к		

На фоне провокационной пробы с инсулином, целесообразно в каждой временной точке определение СТГ и кортизола (исключение/подтверждение сопутствующего гипокортицизма).

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

Все модифицированные тесты (2-3 точки) не являются достоверными.

Уровень убедительности рекомендаций А. Уровень достоверности доказательств 2.

Вторая СТГ-стимулирующая проба с другим СТГ-фармакологическим стимулятором проводится не ранее чем через 48 ч после первой.

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

У подростков с задержкой полового созревания (мальчики старше 13 лет, девочки старше 12 лет) при:

- отсутствии вторичных половых признаков и/или низком уровне тестостерона (у мальчиков)/эстрадиола (у девочек);

- умеренном отставании в росте: SDS роста от -2,00 до -2,99;
- отставании костного созревания на 0-3 года;
- отсутствии других (кроме СТГ) тропных недостаточностей в связи с высоким процентом ложноотрицательных результатов целесообразно следующее [50-54]:

у девочек: может быть применен эстрадиол внутрь по 2 мг (1 мг при массе тела < 20 кг) в течение 2 дней, с приемом в вечерние часы, проба на стимуляцию СТГ проводится на утро 3-го дня;

у мальчиков: может быть применена смесь эфиров тестостерона: однократное в/м введение 100 мг (0,4 мл) Сустанона (Омнадрена) с проведением пробы на стимуляцию СТГ на 5-7-е сутки после инъекции;

альтернатива для мальчиков: эстрадиол внутрь по 2 мг (1 мг при массе тела < 20 кг) в течение 2 дней с приемом в вечерние часы, проба на стимуляцию СТГ проводится на утро 3-го дня.

***Примечание:** как правило, необходимость насыщения половыми стероидами касается мальчиков, у которых чаще, чем у девочек, наблюдается конституциональная задержка роста и полового развития.*

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

Тесты на стимуляцию СТГ проводятся в стационаре после ночного голодания по стандартному протоколу обученным персоналом в присутствии врача.

Один СТГ-стимулирующий тест является достаточным при обязательном наличии двух из четырех условий (табл.8)

Таблица 8. Условия, позволяющие диагностировать СТГ-дефицит на основании одного СТГ-стимулирующего теста

I	значительный дефицит роста (SDS роста: < -3)
II	низкая (ниже референсного значения) концентрация ИФР1 в крови
III	как минимум одна дополнительная (помимо СТГ) тропная недостаточность
IV	<ul style="list-style-type: none"> • Врожденный дефект гипоталамо-гипофизарной области по данным МРТ: «триада» (сочетание гипоплазии аденогипофиза, гипоплазии/аплазии гипофизарной ножки и эктопии нейрогипофиза) <p style="text-align: center;">или</p> <ul style="list-style-type: none"> • оперативное лечение опухоли гипоталамо-гипофизарной области в анамнезе <p style="text-align: center;">или</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • облучение краниовертебральной области в анамнезе
--	--

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

СТГ-стимулирующие тесты не проводят при обязательном наличии одного из трех условий (табл. 9).

Таблица 9. Условия, позволяющие диагностировать СТГ-дефицит без проведения СТГ-стимулирующих тестов

I	Обязательное наличие трех из четырех составляющих:	
	1	значительный дефицит роста (SDS роста: < -3)
	2	низкая (ниже референсного значения) концентрация ИФР1 в крови
	3	как минимум одна дополнительная (помимо СТГ) тропная недостаточность
	4	<ul style="list-style-type: none"> • Врожденный дефект гипоталамо-гипофизарной области по данным МРТ: «триада» (сочетание гипоплазии аденогипофиза, гипоплазии/аплазии гипофизарной ножки и эктопии нейрогипофиза) <p style="text-align: center;">или</p> <ul style="list-style-type: none"> • оперативное лечение опухоли гипоталамо-гипофизарной области в анамнезе <p style="text-align: center;">или</p> <ul style="list-style-type: none"> • облучение краниовертебральной области в анамнезе
II	наличие у пациента мутации генов, ассоциированных с развитием ИДГР и МДГА (<i>GH 1</i> , <i>GHRH-R</i> , <i>HESX1</i> , <i>LHX3</i> , <i>PROP1</i> , <i>POU1F1</i> [<i>Pit-1</i>] и др.)	
III	<p>у детей до 3 лет (при обследовании по поводу спонтанных гипогликемий) при концентрации СТГ < 5 нг/мл на фоне гипогликемии и наличии, как минимум одной дополнительной (помимо СТГ) тропной недостаточности и/или «триады» по данным МРТ</p> <p>Примечание: наличие только сниженной концентрации СТГ на фоне гипогликемии недостаточно для диагностики дефицита СТГ [55]</p>	

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

Интерпретация результатов СТГ-стимулирующих тестов:

- максимальная концентрация СТГ на стимуляцию < 10,0 нг/мл (на пробе с глюкагоном менее 7 нг/мл) - дефицит СТГ;
- максимальная концентрация СТГ на двух СТГ- стимуляционных пробах < 7,0 нг/мл - тотальный дефицит СТГ;

- максимальный уровень СТГ на одной или двух СТГ- стимуляционных пробах $\geq 7,0$ < 10,0 нг/мл - парциальный дефицит СТГ;
- при получении максимальной концентрации СТГ на первой СТГ-стимуляционной пробе > 10,0 нг/мл, вторая проба не проводится, СТГ-недостаточность исключается.
- при максимальном уровне СТГ >10 нг/мл (для пробы с глюкагоном >7 нг/мл) на первой пробе, второй тест не проводится, СТГ-дефицит исключается.

Ложноположительные результаты СТГ-стимулирующих тестов возможны при наличии:

- некомпенсированного гипотиреоза (первичного или вторичного);
- неблагоприятных психосоциальных факторов развития ребенка (неудовлетворительное питание, отношения в семье);
- ожирения;
- задержки полового развития;
- сопутствующей терапии (глюкокортикоиды, психотропные средства).

2.3.6.3 Ре-тестирование секреции СТГ у пациентов, достигших конечного роста

Цель проведения ретестирования - подтверждение (исключение) диагноза соматотропной недостаточности после достижения конечного роста.

Ре-диагностику проводят на фоне 1-3 месячного перерыва в лечении соматропином [56].

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

«Золотым стандартом» диагностики дефицита гормона роста у взрослых является инсулиновая проба (инсулинтолерантный тест — ИТТ) [57-59].

Уровень убедительности рекомендаций В. Уровень достоверности доказательств 2.

Нуждаются в ре-тестировании пациенты [60-62]:

- с изолированным СТГ-дефицитом, при наличии нормального уровня ИФР1 (на фоне отмены соматропина) и не имеющие молекулярно-генетического подтверждения диагноза
- имеющие 1 (помимо СТГ) тропную недостаточность при наличии нормального уровня ИФР1 (на фоне отмены соматропина) и не имеющие молекулярно-генетического подтверждения диагноза.

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

Не нуждаются в ре-тестировании пациенты [57, 60, 61, 63]:

- с двумя (помимо СТГ) тропными недостаточностями и более;

- с приобретенными гипоталамо-гипофизарными повреждениями вследствие операций на гипофизе и/или облучения гипоталамо-гипофизарной области (при условии низкого уровня ИФР1 на фоне отмены соматропина);
- при наличии специфической для СТГ-дефицита патологии центральной нервной системы («триада» специфических признаков при МРТ-исследовании);
- при наличии мутации генов системы «СТГ-ИФР1».

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

Интерпретация результатов ре-тестирования:

диагностическим критерием сохраняющегося дефицита гормона роста, является максимальная стимулированная концентрация СТГ $< 5,0$ нг/мл [57-59].

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 4.

2.3.7 Исследование кариотипа

У всех девочек с низкорослостью (рост $< -2,0$ SDS), независимо от возраста, наличия или отсутствия клинической симптоматики синдрома Шерешевского—Тернера, должен быть исследован кариотип

Уровень убедительности рекомендаций А. Уровень достоверности доказательств 2.

2.3.8 Молекулярно-генетическое исследование

Молекулярно-генетическое исследование проводится с целью поиска дефектов в генах, ассоциированных с формированием гипоталамо-гипофизарной оси, регулирующих синтез и секрецию СТГ. В некоторых случаях (у детей младшего возраста, при невозможности проведения СТГ-стимулирующих проб и МРТ) проведение молекулярно-генетического исследования рекомендуется, поскольку оно может быть единственным возможным методом своевременной диагностики ГП.

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

2.4 Инструментальная диагностика

2.4.1 Рекомендуется проведение рентгенографии кистей с лучезапястными суставами для оценки костного возраста. Костный возраст обычно определяют по методу Greulich-Pyle с помощью радиологического атласа (W. Greulich, S. Pyle, 1959) или по методу Tanner-Whitehouse (TW2) (J. Tanner, 1983). Костное созревание при СТГ-дефиците в большинстве случаев значительно (на 2 года и более) отстает от хронологического, степень его задержки коррелирует со степенью и длительностью дефицита гормона роста.

Уровень убедительности рекомендаций А. Уровень достоверности доказательств 1.

2.4.2 Рекомендуется проведение МРТ головного мозга с прицельной визуализацией гипоталамо-гипофизарной области каждому ребенку с подозрением на соматотропную недостаточность для выявления объемного образования или врожденных аномалий развития головного мозга.

Уровень убедительности рекомендаций А. Уровень достоверности доказательств 2.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Консервативное лечение

Цель лечения соматропином (рекомбинантным гормоном роста):

- достижение ускоренных темпов роста в первые годы лечения и их нормализация в последующем;
- обеспечение вступления в пубертат с нормальным линейным ростом;
- достижение конечного роста в пределах или выше генетически прогнозируемого;
- нормализация психоэмоционального состояния и обеспечение удовлетворительного качества жизни;
- нормализация состава тела;
- повышение минеральной плотности костной ткани;
- снижение факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Соматропин назначается после исключения активных злокачественных новообразований, тяжелых соматических и психических заболеваний. При наличии других тропных недостаточностей - после их компенсации.

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

До начала назначения соматропина противоопухолевая терапия должна быть завершена. Отсутствие роста внутричерепной опухоли или ее рецидива в течение 6-12 месяцев до начала лечения соматропином (доброкачественная опухоль) или 24 месяцев (злокачественная опухоль) должно быть документировано. Решение о начале заместительной терапии соматропином у детей с приобретенным ГП принимается совместно онкологом, нейрохирургом, эндокринологом, пациентом и его родителями/законными представителями.

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

Дети после операций по поводу опухолей мозга, получающие соматропин, должны наблюдаться эндокринологом совместно с онкологом/нейрохирургом.

Уровень убедительности рекомендаций В. Уровень достоверности доказательств 3.

Противопоказания к назначению соматропина:

- закрытые зоны роста (справедливо для педиатрической дозы);
- активные злокачественные новообразования;
- прогрессирующий рост интракраниальных опухолей;
- гиперчувствительность к составляющим препарата или растворителя.

Уровень убедительности рекомендаций А. Уровень достоверности доказательств 2.

Дозирование соматропина

Заместительная доза соматропина при СТГ-дефиците у детей и подростков составляет 0,025-0,033 мг/кг/сут [64-72]. Соматропин вводится в соответствии с инструкцией по применению конкретного препарата, регулярно, подкожно в плечи и бедра (переднебоковая поверхность) с обязательным их чередованием.

Уровень убедительности рекомендаций А. Уровень достоверности доказательств 2.

При тотальной соматотропной недостаточности, особенно у детей младшего возраста, терапию соматропином начинают с более низких доз: 25-50% от заместительной, постепенно увеличивая ее в течение 3-6 месяцев до оптимальной.

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 4.

У детей, имеющих дефицит роста при вступлении в пубертат, возможно увеличение дозы до 0,045-0,05 мг/кг/сут [73].

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

При сохраняющемся СТГ-дефиците после достижения конечного роста лечение соматропином возобновляют в метаболической дозе, рекомендованной для взрослых пациентов с ГП (0,0033—0,005 мг/кг/сут)

Уровень убедительности рекомендаций А. Уровень достоверности доказательств 1.

Побочные эффекты

Многолетний отечественный и зарубежный опыт по изучению побочных эффектов применения соматропина у детей с дефицитом СТГ показал безопасность данного лечения [71, 74-76]. Выраженные побочные эффекты на фоне терапии соматропином у детей очень редки [71, 77]. Они включают отеки, артралгию, доброкачественную внутричерепную гипертензию [78-79], препубертатную гинекомастию, сколиоз и эпифизеолиз головки

бедренной кости [80-81]. Как правило, побочные явления наблюдаются через 2 недели после начала терапии соматропином.

При развитии побочных доза соматропина должна быть уменьшена (на 30-50%) либо лечение временно отменено (зависит от выраженности клинической картины) до полного исчезновения нежелательных симптомов.

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

При отеке зрительного нерва лечение временно прекращают до полной нормализации картины глазного дна.

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

Если терапия была временно прекращена, лечение возобновляют в меньших дозах (50% от исходной) с постепенным (в течение 1-3 месяцев) возвращением к оптимальной.

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

Терапия соматропином не увеличивает онко-риски у детей, не имеющих дополнительных факторов онко-риска; может обладать легким или отсутствующим эффектом на увеличение частоты или ускорение развития вторичных опухолей у пациентов, ранее лечившихся по поводу рака, особенно в случаях применения краниального облучения [75, 77, 82-88].

Уровень убедительности рекомендаций В. Уровень достоверности доказательств 1.

Сроки прекращения терапии Соматропином в ростовой педиатрической дозе [64-67, 73]:

Ростстимулирующую терапию соматропином в ростовой педиатрической дозе прекращают при:

- закрытии эпифизарных зон роста: достижение костного возраста 14-15 лет у девочек и 16-17 лет у мальчиков;
- достижении околочечного роста (снижение скорости роста менее 2 см/год на фоне лечения соматропином).

Уровень убедительности рекомендаций А. Уровень достоверности доказательств 1.

Ростстимулирующая терапия соматропином прекращается в более ранние сроки при:

- достижении генетически прогнозируемого роста, но не выше 170 см у девочек, 180 см у мальчиков;
- желании пациента и его родителей/законных представителей, удовлетворенных достигнутым результатом конечного роста.

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

Лечение сопутствующих тропных недостаточностей

При наличии гипопитуитаризма необходимо замещение соответствующих тропных функций гипофиза. Заместительная терапия включает:

- Левотироксин при вторичном гипотиреозе (пожизненно), критерий компенсации: нормальный уровень свободного Т4 в крови;

Уровень убедительности рекомендаций А. Уровень достоверности доказательств 1.

- Гидрокортизон (кортеф) при вторичном гипокортицизме (пожизненно), критерии компенсации: общее самочувствие, нормальное АД;

Уровень убедительности рекомендаций А. Уровень достоверности доказательств 1.

- Половые стероиды при гипогонадизме (до возраста андро- или менопаузы), критерии компенсации: нормальный для соответствующего возраста и пола уровень эстрадиола/тестостерона в крови.

Уровень убедительности рекомендаций А. Уровень достоверности доказательств 1.

Комментарии: заместительная терапия гипогонадизма начинается по достижении костного возраста 12 лет у девочек и 14 лет у мальчиков. При наличии мутаций генов, ассоциированных с развитием множественного дефицита гормонов гипофиза (*PROP1*, *HESX1*; *LHX3* и др.) в случае достижения подростком (мальчики старше 12 лет, девочки старше 11 лет) линейного роста, соответствующего перцентильной кривой средне-родительского роста, возможна индукция пубертата малыми дозами половых стероидов независимо от костного возраста.

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 4.

- Десмопрессин при несахарном диабете (пожизненно), критерии компенсации: нормальный суточный диурез, нормальная относительная плотность мочи.

Уровень убедительности рекомендаций А. Уровень достоверности доказательств 1.

3.2 Хирургическое лечение

Рекомендуется в случае выявления объемного образования головного мозга, подлежащего оперативному лечению.

Уровень убедительности рекомендаций А. Уровень достоверности доказательств 1.

3.3 Иные виды лечения

Полихимиотерапия и/или лучевая терапия рекомендуется в случае выявления объемного образования головного мозга, подлежащего данным видам лечения.

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Специфических реабилитационных мероприятий в отношении данных пациентов не разработано.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Диспансерное наблюдение за детьми и подростками с ГП, получающими лечение соматропином, должно осуществляться регулярно детским эндокринологом по месту жительства. Кратность осмотра врача 1 раз в 3 месяца (первые 6 месяцев лечения соматропином), затем 1 раз в 6 месяцев.

Основными параметрами мониторинга являются:

- определение ростового ответа на лечение соматропином;
- коррекция дозы соматропина;
- мониторинг за возможным присоединением дополнительных тропных недостаточностей, а при их наличии контроль их компенсации;
- оценка побочных эффектов.

Антропометрия. Антропометрические параметры мониторинга включают определение ростового ответа на лечение соматропином:

- увеличение абсолютных показателей роста;
- динамика SDS роста;
- динамика скорости роста.

Гормональный статус. Проведение гормонального мониторинга **рекомендуется** с частотой 1 раз в 6-12 месяцев. Мониторинг включает контроль в крови уровней:

- свободного Т4;
- кортизола (за исключением пациентов с диагностированным гипокортицизмом и получающих заместительную терапию глюкокортикоидами);
- эстрадиола/тестостерона (у пациентов с диагностированным гипогонадизмом, получающих заместительную терапию половыми стероидами);
- инсулина (у подростков с избыточной массой тела) [89-90];

- ИФР1 (целевой уровень на фоне терапии соматропином не должен превышать верхней границы референсных значений для соответствующего возраста и пола) [91-92].

Биохимические показатели:

- исследование глюкозы, АЛТ, АСТ, общего билирубина, общего белка рекомендуется с частотой 1 раз в 12 месяцев;

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

- определение гликированного гемоглобина рекомендуется у пациентов, находящихся в группе риска развития сахарного диабета (имеющих нарушенную толерантность к глюкозе, избыточную массу тела/ожирение, отягощенную наследственность) - 1 раз в 12 месяцев [77, 93-94].

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

- Клинический анализ крови, мочи рекомендуется: 1 раз в 12 месяцев.

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

Осмотр глазного дна. Консультация офтальмолога с осмотром глазного дна показана до и в процессе лечения соматропином (1 раз в 12 месяцев).

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

При появлении симптомов доброкачественной внутричерепной гипертензии (головная боль, тошнота, рвота, нарушение зрения: двоение в глазах, расплывчатое видение) консультация офтальмолога проводится незамедлительно [79].

МРТ головного мозга. Детям с опухолями головного мозга в анамнезе МРТ головного мозга проводят не реже 1 раза в 12 месяцев. Детям с врожденным гипопитуитаризмом - 1 раз в 4-5 лет.

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

Костный возраст. Мониторинг костного возраста (1 раз в 12 месяцев) рекомендуется для определения оставшегося ростового потенциала в достижении пациентом конечного роста и сроков начала заместительной терапии половыми стероидами при вторичном гипогонадизме. При закрывающихся зонах роста рекомендуется определение костного возраста 1 раз в 6 месяцев.

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

6. Организация медицинской помощи

Госпитализация плановая. Помощь стационарная.

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию (стационар):

- 1) комплексное обследование при декомпенсации тропных недостаточностей, появлении нежелательных явлений, неадекватной ростовой динамике, необходимость коррекции проводимой терапии.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- 1) компенсация тропных недостаточностей, стойкое улучшение состояния, когда пациент может без ущерба для здоровья продолжить лечение в амбулаторно-поликлиническом учреждении или домашних условиях.

7. Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Выполнено измерение роста стоя, сидя, рассчитаны SDS, оценена пропорциональность телосложения	1	A
2	Выполнен расчет скорости роста	1	A
3	Выполнено измерение массы тела, рассчитан индекс массы тела и SDS имт, оценен уровень питания	1	A
4	Выполнен клинический анализ крови	5	C
5	Выполнен биохимический анализ крови: глюкоза, общий белок, АЛТ, АСТ, общий билирубин, креатинин	2	A
6	Выполнено кариотипирование (применимо для девочек)	1	A
7	Выполнено исследование уровней ТТГ и свободного Т4 в крови (при диагностике)	2	A
8	Выполнено исследование уровня кортизола в крови в ранние утренние часы (при диагностике)	2	A
9	Выполнено исследование уровня пролактина в крови (при диагностике)	2	A
1	Выполнено исследование уровня ИФР1 в крови	1	A
1	Выполнено исследование уровней ЛГ, ФСГ, тестостерона/эстрадиола (по показаниям)	5	C
1	Выполнена консультация офтальмолога с осмотром глазного дна	5	C
1	Выполнено молекулярно-генетическое исследование генов, поломки в которых приводят к развитию гипопитуитаризма	5	C
1	Выполнена рентгенограмма кистей с лучезапястными суставами, оценен костный возраст	2	A
1	Выполнены СТГ-стимуляционные пробы (при наличии показаний)	1	A
1	Выполнена МРТ головного мозга	1	A

Список литературы

1. Ranke M.B. The KIGS aetiology classification system. In: Growth hormone therapy in KIGS – 10 years' experience. Ed. M.B. Ranke, P. Wilton. Heidelberg; Leipzig: Barth, 1999; 389-401
2. Cogan J.D., Phillips 3rd J.A.. Growth disorders caused by genetic defects in the growth hormone pathway. *Adv Pediatr.* 1998;45:337-361
3. Wagner J.K., Eblé A., Hindmarsh P.C., Mullis P.E. Prevalence of human GH-1 gene alterations in patients with isolated growth hormone deficiency. *Pediatr Res.* 1998;43(1):105-10
4. Cogan J.D., Phillips 3rd J.A., Sakati N., et al. Heterogeneous growth hormone (GH) gene mutations in familial GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(5):1224-1228
5. Ryther R.C.C., McGuinness L.M., Phillips 3rd J.A., et al. Disruption of exon definition produces a dominant-negative growth hormone isoform that causes somatotroph death and IGHD II. *Hum Genet.* 2003;113(2):140-148
6. Fofanova O.V., Evgrafov O.V., Polyakov A.V., et al. A novel IVS2 -2A>T splicing mutation in the GH-1 gene in familial isolated growth hormone deficiency type II in the spectrum of other splicing mutations in the Russian population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(2):820-826
7. Petkovic V., Lochmatter D., Turton J., et al. Exon splice enhancer mutation (GH-E32A) causes autosomal dominant growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4427-4435
8. Wajnrajch M.P., Gertner J.M., Harbison M.D., et al. Nonsense mutation in the human growth hormone-releasing hormone receptor causes growth failure analogous to the little (lit) mouse. *Nat Genet.* 1996;12(1):88-90
9. Frohman L.A., Kineman R.D. Growth hormone-releasing hormone and pituitary somatotrope proliferation. *Minerva Endocrinol.* 2002;27(4):277-285
10. Xatzipsalti M., Voutetakis A., Stamoyannou L., et al. Congenital hypopituitarism: various genes, various phenotypes. *Horm Metab Res.* 2019;51(2):81-90
11. Cohen L.E., Wondisford F.E., Radovick S. Role of *Pit-1* in the gene expression of growth hormone, prolactin, and thyrotropin. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1996;25(3):523-540
12. Гаврилова А.Е., Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Новая гетерозиготная мутация гена *POU1F1*, ассоциированная с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза. *Проблемы эндокринологии.* 2017;63(3):166-169

13. Vieira T.C., Boldarine V.T., Abucham J. Molecular analysis of *PROPI*, *PIT1*, *HESX1*, *LHX3*, and *LHX4* shows high frequency of *PROPI* mutations in patients with familial forms of combined pituitary hormone deficiency. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(7):1097-1103
14. Agarwal G., Bhatia V., Cook S., Thomas P.Q.J. Adrenocorticotropin deficiency in combined pituitary hormone deficiency patients homozygous for a novel *PROPI* deletion. *Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(12):4556-4561
15. Böttner A., Keller E., Kratzsch J., et al. *PROPI* mutations cause progressive deterioration of anterior pituitary function including adrenal insufficiency: a longitudinal analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(10):5256-5265
16. Riepe FG, Partsch CJ, Blankenstein O, et al. Longitudinal imaging reveals pituitary enlargement preceding hypoplasia in two brothers with combined pituitary hormone deficiency attributable to *PROPI* mutation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4353-4357
17. Voutetakis A, Argyropoulou M, Sertedaki A, et al. Pituitary magnetic resonance imaging in 15 patients with *PROPI* gene mutations: pituitary enlargement may originate from the intermediate lobe. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2200-2206
18. Mendonça BB, Osório MG, Latronico AC, et al. Longitudinal hormonal and pituitary imaging changes in two females with combined pituitary hormone deficiency due to deletion of A301, G302 in the *PROPI* gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:942-945
19. do Amaral L.L.F., Ferreira R.M., Ferreira N.P.F.D., et al. Combined pituitary hormone deficiency and *PROP-I* mutation in two siblings: a distinct MR imaging pattern of pituitary enlargement. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28(7):1369-1370
20. Ohta K., Nobukuni Y., Mitsubuchi H., et al. Mutations in the *Pit-I* gene in children with combined pituitary hormone deficiency. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992;189(2):851-855
21. Fofanova O.V., Takamura N., Kinoshita E., et al. Rarity of *PIT1* involvement in children from Russia with combined pituitary hormone deficiency. *Am J Med Genet.* 1998;77(5):360-5
22. Wu W., Cogan J.D., Pfäffle R.W., Dasen J.S., et al. Mutations in *PROPI* cause familial combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet.* 1998;18(2):147-149
23. Birla S., Khadgawat R., Jyotsna V.P., et al. Identification of novel *PROPI* and *POUIF1* mutations in patients with combined pituitary hormone deficiency. *Horm Metab Res.* 2016 Dec;48(12):822-827

24. Penta L., Bizzarri C., Panichi M., et al. Identification of a novel *PROPI* mutation in a patient with combined pituitary hormone deficiency and enlarged pituitary. *Int J Mol Sci.* 2019;20(8):1875
25. McNay D.E.G., Turton J.P., Kelberman D., et al. *HESX1* mutations are an uncommon cause of septo-optic dysplasia and hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):691-697
26. Nolen L.D., Amor D., Haywood A., et al. Deletion at 14q22-23 indicates a contiguous gene syndrome comprising anophthalmia, pituitary hypoplasia, and ear anomalies. *Am J Med Genet A.* 2006;140(16):1711-1718
27. Tajima T., Ohtake A., Hoshino M., et al. *OTX2* loss of function mutation causes anophthalmia and combined pituitary hormone deficiency with a small anterior and ectopic posterior pituitary. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(1):314-319
28. Diaczok D., Romero C., Zurich J., et al. A novel dominant negative mutation of *OTX2* associated with combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11):4351-4359
29. Shimada A., Takagi M., Nagashima Y., et al. A novel mutation in *OTX2* causes combined pituitary hormone deficiency, bilateral microphthalmia, and agenesis of the left internal carotid artery. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(1):62-69
30. Roessler E., Du Y.Z., Mullor J.L., et al. Loss-of-function mutations in the human *GLI2* gene are associated with pituitary anomalies and holoprosencephaly-like features. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(23):13424-13429
31. Kevelam S.H., van Harssel J.J., van der Zwaag B., et al. A patient with a mild holoprosencephaly spectrum phenotype and heterotaxy and a 1.3 Mb deletion encompassing *GLI2*. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(1):166-173
32. França M.M., Jorge A.A.L., Carvalho L.R.S., et al. Novel heterozygous nonsense *GLI2* mutations in patients with hypopituitarism and ectopic posterior pituitary lobe without holoprosencephaly. 2010;95(11):E384-391
33. Demiral M., Demirbilek H., Unal E., et al. Ectopic posterior pituitary, polydactyly, midfacial hypoplasia and multiple pituitary hormone deficiency due to a novel heterozygous IVS11-2A>C(c.1957-2A>C) mutation in the *GLI2* gene. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020;12(3):319-328
34. Ramzan K., Bin-Abbas B., Al-Jomaa L., et al. Two novel *LHX3* mutations in patients with combined pituitary hormone deficiency including cervical rigidity and sensorineural hearing loss. *BMC Endocr Disord.* 2017;17(1):17

35. Pfaeffle R.W., Savage J.J., Hunter C.S., et al. Four novel mutations of the *LHX3* gene cause combined pituitary hormone deficiencies with or without limited neck rotation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(5):1909-1919
36. Machinis K., Pantel J., Netchine I., et al. Syndromic short stature in patients with a germline mutation in the LIM homeobox *LHX4*. *Am J Hum Genet.* 2001;69(5):961-968
37. Castinetti F., Saveanu A., Reynaud R., et al. A novel dysfunctional *LHX4* mutation with high phenotypical variability in patients with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2790-2799
38. Дедов И.И., Петеркова В.А. Руководство по детской эндокринологии. – М.: Универсум Паблишинг, 2006. С. 46-89
39. Bogusz A., Müller H.L. Childhood-onset craniopharyngioma: latest insights into pathology, diagnostics, treatment, and follow-up. *Expert Rev Neurother.* 2018;18(10):793-806
40. Мазеркина Н.А., Коновалов А.Н., Горелышев С.К., и др. Эндокринные нарушения при краниофарингиомах у детей: зависимость от локализации опухоли. *Журнал вопросы нейрохирургии им. акад Н.Н.Бурденко.* 2008;(1):23-29
41. de Vries L., Lazar L., Phillip M. Craniopharyngioma: presentation and endocrine sequelae in 36 children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003;16(5):703-710
42. Валиахметова Э.Ф., Быданов О.И., Горелышев С.К., и др. Глиомы зрительного пути у детей: прогностические факторы, оценка ответа и роль двухкомпонентной химиотерапии. *Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2019;18(1):62-72
43. Мазеркина Н.А., Горелышев С.К., А.Г. Меликян А.Г., и др. Эндокринные нарушения у детей с медуллобластомой после комбинированного и комплексного лечения. *Проблемы эндокринологии.* 2008;(2):35-42
44. Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю., Петеркова В.А., и др. Распространенность и заболеваемость гипофизарным нанизмом в Российской Федерации в 2018 г. *Проблемы эндокринологии.* 2018;65(1S):52-61
45. Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю., Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Тюльпаков А.Н., Стребкова Н.А., Кияев А.В., Петрайкина Е.Е., Башнина Е.Б., Малиевский О.А., Таранушенко Т.Е., Кострова И.Б., Шапкина Л.А., Дедов И.И. Российский национальный консенсус. Диагностика и лечение гипопитуитаризма у детей и подростков. *Проблемы эндокринологии.* 2018;64(6):402-411

46. Нагаева Е.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гипопитуитаризма у детей и подростков. Проблемы эндокринологии. 2013;59(6):27-43
47. Guidelines for growth hormone and Insulin-like growth factor-I treatment in children and adolescents: growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-I deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2016;86:361-397
48. Growth Hormone Research S. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):3990-3993
49. Secco A., Di Iorgi N., Napoli F., et al. The glucagon test in the diagnosis of growth hormone deficiency in children with short stature younger than 6 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(11):4251-4257
50. Butenandt O., Kunze D. Growth velocity in constitutional delay of growth and development. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2010;23(1-2): 19-25
51. Saggese G., Cesaretti G., Giannessi N., et al. Stimulated Growth hormone (GH) secretion in children with delays in pubertal development before and after the onset of puberty: relationship with peripheral plasma GH-releasing hormone and somatostatin levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;74(2):272-278
52. Martinez A.S., Domene H.M., Ropelato M.G., et al. Estrogen priming effect on growth hormone (GH) provocative test: a useful tool for the diagnosis of GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):4168-4172
53. Marin G., Domene Hm., Barnes Km., et al. The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to standardized treadmill exercise and arginine-insulin in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(2):537-541
54. Gone E.N., Kandemir N., Ozon A., Alikasifoglu A. Final heights of boys with normal growth hormone responses to provocative tests following priming. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21(10): 963-971
55. Kelly A., Tang R., Becker S., Stanley C.A. Poor specificity of low growth hormone and cortisol levels during fasting hypoglycemia for the diagnoses of growth hormone deficiency and adrenal insufficiency. *Pediatrics*. 2008;122(3):E522-E528.
56. Loche S., Bizzarri C., Maghnie M., et al. Results of early reevaluation of growth hormone secretion in short children with apparent growth hormone deficiency. *J Pediatr*. 2002;140(4):445-449

57. Secco A., Di Iorgi N., Napoli F., et al. Reassessment of the growth hormone status in young adults with childhood-onset growth hormone deficiency: reappraisal of insulin tolerance testing. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(11):4195-4204
58. Maghnie M., Aimaretti G., Bellone S., et al. Diagnosis of GH deficiency in the transition period: accuracy of insulin tolerance test and insulin-like growth factor-I measurement. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(4):589-596
59. Quigley C.A., Zagar A.J., Liu C.C., et al. United States multicenter study of factors predicting the persistence of GH deficiency during the transition period between childhood and adulthood. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2013;2013(1):6.
60. Maghnie M., Strigazzi C., Tinelli C., et al. Growth hormone (GH) deficiency (GHD) of childhood onset: reassessment of GH status and evaluation of the predictive criteria for permanent GHD in young adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(4):1324-1328
61. Hartman M.L., Crowe B.J., Biller B.M., et al. Which patients do not require a GH stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):477-485
62. Attanasio A.F., Howell S., Bates P.C., et al. Confirmation of severe GH deficiency after final height in patients diagnosed as GH deficient during childhood. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(4):503-507
63. Banerjee I., Tudorancea A., Scanlon M.F., Gregory J.W. Are factors at diagnosis of growth hormone deficiency in childhood associated with persistence of growth hormone deficiency into adult life? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18(10):943-947
64. Root A.W., Dana K., Lippe B. Treatment of growth hormone-deficient infants with recombinant human growth hormone to near adult height: patterns of growth. *Horm Res Paediatr.* 2011;75(4):276-283
65. Reiter E.O., Price D.A., Wilton P., et al. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2047-2054
66. Carel J C. Adult height after long-term treatment with recombinant growth hormone for idiopathic isolated growth hormone deficiency: observational follow up study of the French population based registry. *BMJ.* 2002;325(7355):70
67. Radetti G., Buzi F., Paganini C., et al. Treatment of GH-deficient children with two different GH doses: effect on final height and cost-benefit implications. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(5):515-518

68. Juul A., Bernasconi S., Clayton P.E., et al. European audit of current practice in diagnosis and treatment of childhood growth hormone deficiency. *Horm Res.* 2002;58(5):233-241
69. Sas T.C., De Ridder M.A., Wit J.M., et al. Adult height in children with growth hormone deficiency: a randomized, controlled, growth hormone dose-response trial. *Horm Res Paediatr.* 2010;74(3):172-181
70. Kristrom B., Aronson A.S., Dahlgren J., et al. Growth hormone (GH) dosing during catch-up growth guided by individual responsiveness decreases growth response variability in prepubertal children with GH deficiency or idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(2):483-490
71. Дедов И.И., Петеркова В.А., Ширяева Т.Ю., Нагаева Е.В., Волеводз Н.Н., Малиевский О.А., Свиначев М.Ю. Эффективность и безопасность применения растворимой формы препарата Растан у детей с дефицитом гормона роста. *Проблемы эндокринологии.* 2011;57(5);30-37
72. Nagaeva E., Shiryayeva T., Peterkova V., Chikulaeva O., Bezlepkin O. Final height after long-term growth hormone treatment of short children with GH-deficiency, SGA and Turner syndrome. *Horm Res in Paediatr.* 2013;80(suppl 1):259
73. Mauras N., Attie K.M., Reiter E.O., et al. High dose recombinant human growth hormone (GH) treatment of GH-deficient patients in puberty increases near-final height: randomized, multicenter trial. Genentech, Inc., Cooperative Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(10):3653-3660
74. Säwendahl L., Cooke R., Tidblad A., et al. Long-term mortality after childhood growth hormone treatment: the SAGhE cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(8):683-692
75. Losa M., Castellino L., Pagnano A., et al. Growth hormone therapy does not increase the risk of craniopharyngioma and nonfunctioning pituitary adenoma recurrence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(5):dgaa089
76. Lutski M., Zucker I., Zadik Z., et al. Prevalence of diabetes among children treated with growth hormone in Israel. *Diabet Med.* 2019;36(10):1276-1281
77. Bell J., Parker K.I., Swinford R., et al. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(1):167-177
78. Darendeliler F., Karagiannis G., Wilton P. Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGS data base. *Horm Res.* 2007;68(Suppl 5):41-47

79. Malozowski S., Tanner L.A., Wysowski D.K., et al. Benign intracranial hypertension in children with growth hormone deficiency treated with growth hormone. *J Pediatr.* 1995;126(6):996-999
80. Mostoufi-Moab S., Isaacoff E.J., Spiegel D., et al. Childhood cancer survivors exposed to total body irradiation are at significant risk for slipped capital femoral epiphysis during recombinant growth hormone therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(11):1766-1771
81. Vedi A., Neville K., Johnston K., et al. Slipped capital femoral epiphyses after total body irradiation. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(6):1140
82. Carel J.C., Ecosse E., Landier F., et al. Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):416-425
83. Savendahl L., Maes M., Albertsson-Wikland K., et al. Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden: preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGhE Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):E213-2E17
84. Wilton P., Mattsson A.F., Darendeliler F. Growth hormone treatment in children is not associated with an increase in the incidence of cancer: experience from KIGS (Pfizer International Growth Database). *J Pediatr.* 2010;157(2):265-270
85. Albertsson-Wikland K., Martensson A., Savendahl L., et al. Mortality is not increased in recombinant human growth hormone-treated patients when adjusting for birth characteristics. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):2149-2159
86. Sklar C.A., Mertens A.C., Mitby P., et al. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3136-3141
87. Karavitaki N., Warner J.T., Marland A., et al. GH replacement does not increase the risk of recurrence in patients with craniopharyn gioma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64(5):556-560
88. Raman S., Grimberg A., Waguespack S.G., et al. Risk of neoplasia in pediatric patients receiving growth hormone therapy - a report from the pediatric ndocrine society drug and therapeutics committee. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(6):2192-2203

89. Boulware S.D., Caprio S., et al. Decreased insulin sensitivity and compensatory hyperinsulinemia after hormone treatment in children with short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(10):3234-3238
90. Bareille P., Azcona C., Matthews D.R., et al. Lipid profile, glucose tolerance and insulin sensitivity after more than four years of growth hormone therapy in non-growth hormone deficient adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;51(3):347-353
91. Cohen P., Bright G.M., Rogol A.D., et al. Effects of dose and gender on the growth and growth factor response to GH in GH-deficient children: implications for efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(1):90-98
92. Burgers A.M., Biermasz N.R., Schoones J.W., et al. Metaanalysis and dose-response metaregression: circulating insulin-like growth factor I (IGF-I) and mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(9):2912-2920
93. Cutfield W.S., Wilton P., Bennmarker H., et al. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment. *Lancet.* 2000;355(9204):610-613
94. Dahlgren J. Metabolic benefits of growth hormone therapy in idiopathic short stature. *Horm Res Paediatr.* 2011;76 Suppl 3:56-58

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:

Нагаева Елена Витальевна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением тиреологии, репродуктивного и соматического развития Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, доцент кафедры детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Ширяева Татьяна Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отделения тиреологии, соматического и репродуктивного развития Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

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.

Петряйкина 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 Северо- 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 А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Указания, представленные в настоящих рекомендациях, основаны на систематическом обзоре литературы, выполненном членами группы. Для обзорного изучения были представлены статьи, опубликованные до 2020 г. Эксперты в составе группы выполнили обзор этих данных и отдельных статей с максимальным уровнем доказательности.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи–эндокринологи;
2. Врачи-детские эндокринологи;
3. Врачи-терапевты;
4. Врачи общей практики (семейный врач);
5. Врачи–онкологи;
6. Врачи–нейрохирурги.

Приложение 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Приложение 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Приложение 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

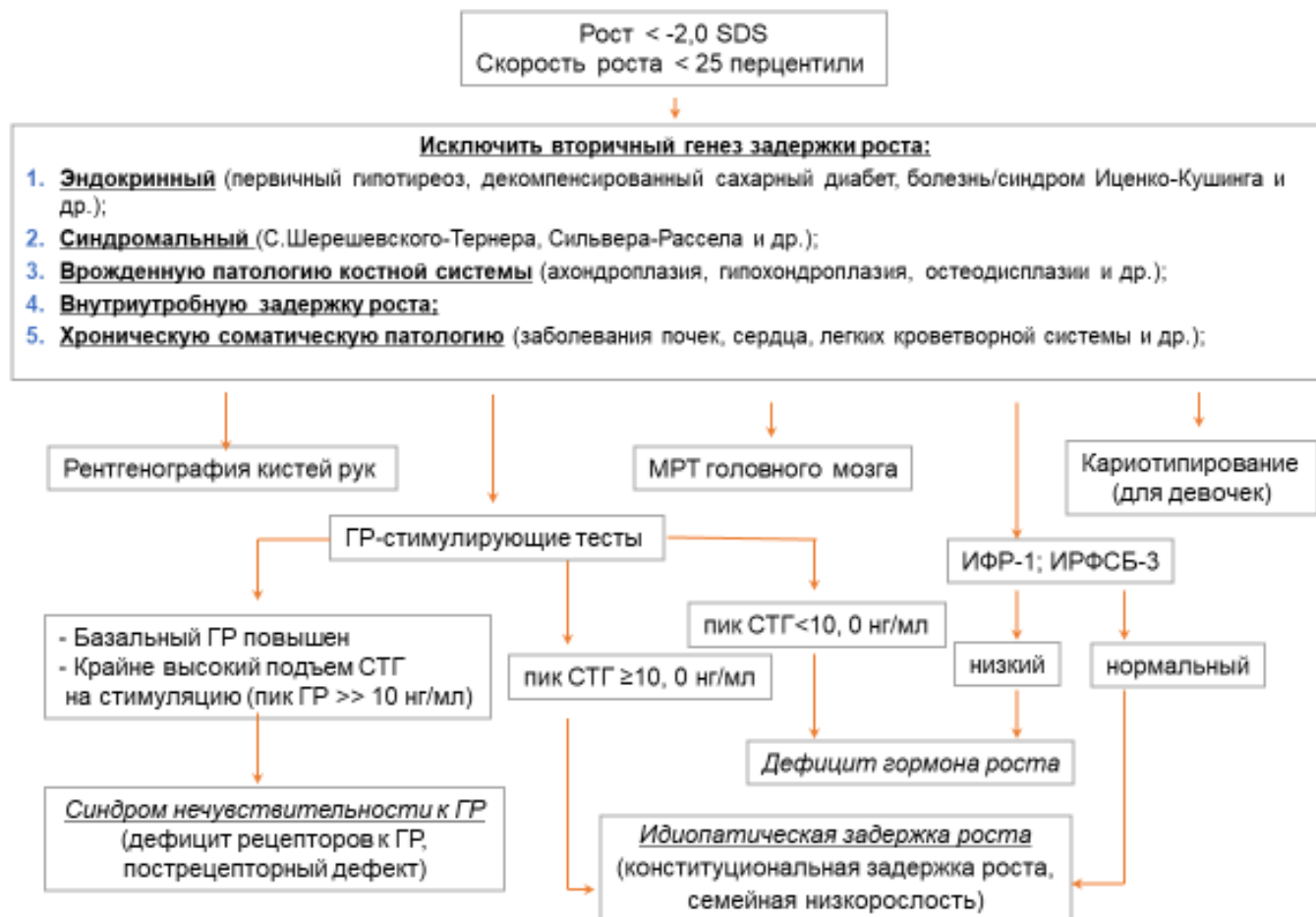
Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года или при появлении новой информации о тактике ведения пациентов с данным заболеванием. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

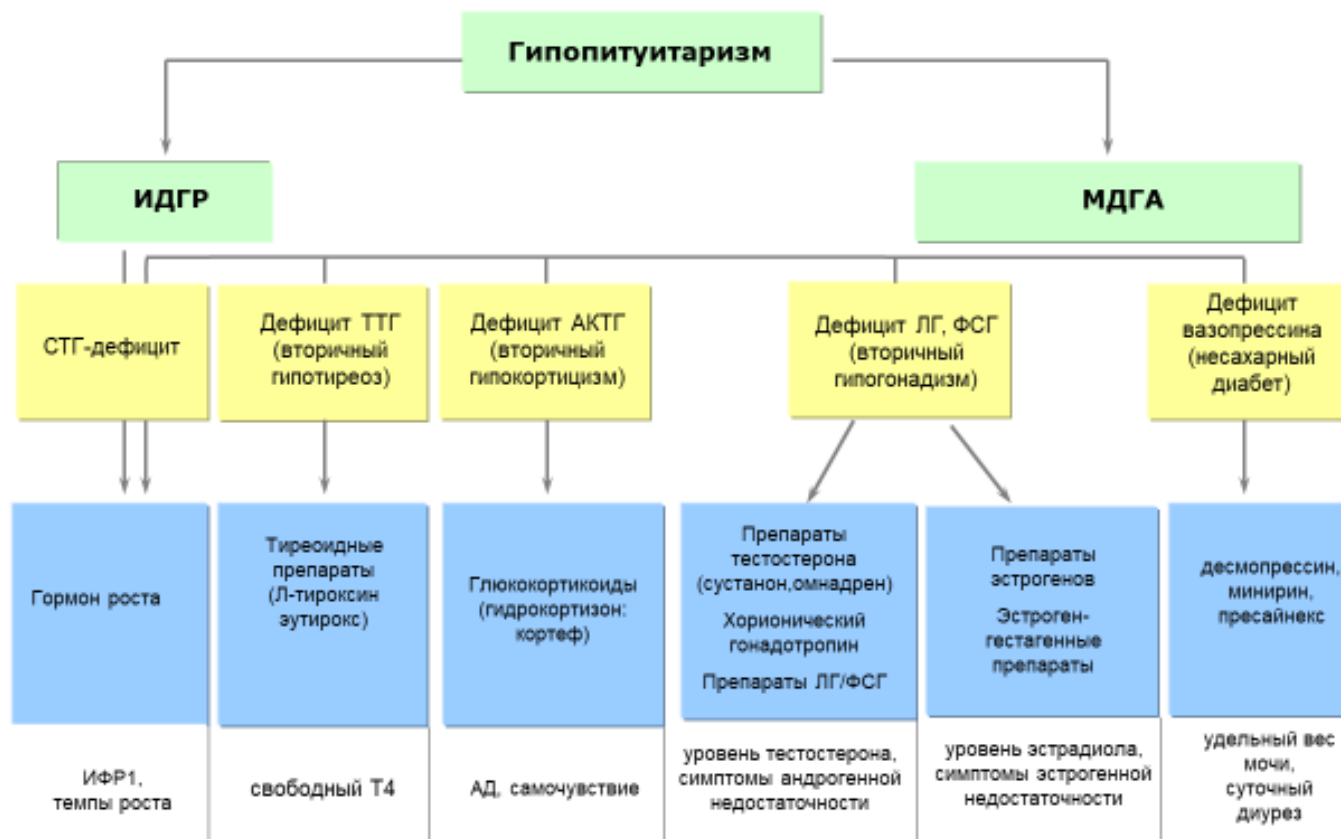
- Постановление Правительства РФ от 26.11.2018 № 1416 "О порядке организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, лиц после трансплантации органов и (или) тканей, а также о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации".
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. № 908н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "детская эндокринология"

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

1. Алгоритм диагностики Соматотропной недостаточности



2. Алгоритм заместительной гормональной терапии при гипопитуитаризме



Приложение В. Информация для пациента

Гипопитуитаризм – заболевание, обусловленное отсутствием или снижением секреции одного или более гипофизарных гормонов. В рамках гипопитуитаризма наиболее часто встречается дефицит гормона роста, который может быть изолированным или сочетаться с недостаточной функцией щитовидной железы, надпочечников, яичников/яичек, несахарным диабетом. Гипопитуитаризм у детей может быть обусловлен врожденными и приобретенными причинами. В большинстве случаев наблюдается отставание в росте, сниженные темпы роста. Частота гипопитуитаризма у детей 1 случай на 6-10 000 детей. Отставание в росте может следствием многих причин: задержки внутриутробного развития, костно-хрящевых аномалий развития, имеющего у ребенка соматического (заболевания почек, сердца, легких, желудочно-кишечного тракта, кроветворной системы) или эндокринного заболевания (гипотиреоз, сахарный диабет, врожденная дисфункция надпочечников, гиперкортицизм), а также синдромальной патологии (Синдром Шерешевского-Тернера, Сильвера-Рассела, Нунан, и др.), неполноценного питания, психо-эмоциональными факторами.

После исключения всех возможных причин низкорослости, для диагностики наличия или отсутствия дефицита гормона роста, в условиях стационара проводятся СТГ-стимуляционные тесты. При подтверждении наличия дефицита гормона роста, ребенку назначают заместительную терапию генно-инженерным гормоном роста, которая заключается в ежедневных подкожных инъекциях в домашних условиях в вечерние часы. Для успешного лечения необходимо регулярное посещение лечащего врача и строгое выполнение всех его рекомендаций. При этих условиях ребенок может достичь роста своих генетических родителей.

**Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные
инструменты состояния пациента, приведенные в клинических
рекомендациях**

Не требуются.

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

Рецензия на проект клинических рекомендаций " Гипопитуитаризм "

Фамилия И.О.:

Контактные данные:

Место работы:

Должность:

Дата заполнения:

1. Представленный проект КР «Гипопитуитаризм» Вам понятен? ДА/НЕТ
2. Ваше отношение к значимости КР «Гипопитуитаризм» для системы здравоохранения Российской Федерации:

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

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

5. Представленный проект КР " Гипопитуитаризм " 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 " Гипопитуитаризм " 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 nagaeva_ev@mail.ru в срок до «08» 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.