

Утверждено:



Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов»

Президент ОО «РАЭ», академик РАН Дедов И.И.

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: **2026**

Разработчик клинической рекомендации:

Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов»

Оглавление

Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	7
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	12
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	12
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	12
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	12
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	17
Критерии установления диагноза.	17
2.1 Жалобы и анамнез.....	17
2.2 Физикальное обследование	18
2.3 Лабораторные диагностические исследования	21
2.4 Инструментальные диагностические исследования.....	37
2.5. Дифференциальная диагностика и иные диагностические исследования.....	37
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.....	38
3.1 Лечение до начала заместительной гормональной терапии.....	38
3.2 Заместительная гормональная терапия	38
3.2 Хирургическое лечение.....	46
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	46

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	47
6. Организация оказания медицинской помощи	49
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	Ошибка! Закладка не определена.
Критерии оценки качества медицинской помощи	Ошибка! Закладка не определена.
Список литературы.....	52
Конфликт интересов: авторы клинических рекомендаций декларируют отсутствие конфликта интересов. Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму	66
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	67
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	70
Приложение Б. Алгоритмы действия врача.	74
Приложение В. Информация для пациента	76
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	77

Список сокращений

АКТГ – адренокортикотропный гормон

ГнРГ – аналог гонадотропин-рилизинг-гормона

ГП – гипопитуитаризм

ИДГР – изолированный дефицит гормона роста

ИФР1 – инсулиноподобный ростовой фактор I

КВ – костный возраст

КЗПР – конституциональная задержка полового развития

КЗР - конституциональная задержка роста

ЛГ – лютеинизирующий гормон

МДГА – множественный дефицит гормонов аденогипофиза

МРТ – магнитно-резонансная томография

ТТГ – тиреотропный гормон

СТ4 – свободный тироксин

СТГ – соматотропный гормон

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ГХ – гонадотропин хорионический

GH-1 – ген гормона роста

Термины и определения

Анофтальмия - отсутствие глазных яблок в результате агенезии/аплазии зачатка глазного яблока.

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.

Вторичный гипокортицизм — заболевание, обусловленное отсутствием или снижением секреции АКТГ.

Вторичный гипотиреоз — заболевание, обусловленное отсутствием или снижением секреции ТТГ.

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 локализующаяся, как правило, в глубинных структурах головного мозга: гипофизе, гипоталамусе, третьем желудочке, перекресте зрительных нервов, шишковидном теле, области основания мозга и проявляющаяся неврологической симптоматикой и признаками гипопитуитаризма.

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.

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

Голопроэнцефалия — тяжелое нарушение формирования мозга, при котором фиксируется полное или частичное отсутствие деления 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, требующая 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 [38].

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.

Этиология гипопитуитаризма у детей [1].

1. Идиопатический гипопитуитаризм

1.1 Идиопатический ГП

1.2 Нейросекреторная дисфункция

2. Врожденный гипопитуитаризм

2.1 Наследственный изолированный дефицит СТГ

2.1.1 Мутации гена гормона роста (*GH1*)

- 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-сцепленная 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 — рилизинг-гормон (ГР-РГ).

- **Наследственный изолированный дефицит гормона роста** ассоциирован с 5 различными вариантами генетических дефектов [2-9] (таблица 1, Приложение А3).

- **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, 11-16] (таблица 2, Приложение А3).

Для пациентов, имеющих мутации *POU1F1 (PIT1)*, характерен тяжелый дефицит СТГ и пролактина [17-18], 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* [19]. 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 [20-21]. Около 20% пациентов с мутациями *PROP1* имеют гиперплазию аденогипофиза при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) [22-24] с последующей ее инволюцией в процессе жизни, вплоть до развития «пустого турецкого седла» [22, 24-25]. 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* [25]. 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.

Вместе с тем, далеко не у всех детей с клиническими признаками септо-оптический дисплазии удается выявить мутации гена *HESX1*, что свидетельствует о вероятной причастности других, пока не известных генов, в развитии синдрома de Morsier [16].

В частности, *Otx2* – один из транскрипционных факторов, роль которого в развитии гипоталамо-гипофизарной системы во многом остается неясной (на сегодня известно, что он влияет на экспрессию *HESX1*), 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 голопрозэнцефалией. 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 характера мутации *LHX4* гипопитуитаризм варьирует 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 (до лечения опухоли у 32-52% детей наблюдаются эндокринные расстройства, у 80% - 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%, несахарный 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 астроцитомы 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 01.01.2021 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

E23.0 Гипопитуитаризм

E23.1 Медикаментозный гипопитуитаризм

E89.3 Гипопитуитаризм, возникший после медицинских процедур

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), sporadическим 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.

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

Клиническая картина обусловлена недостаточностью тропных гормонов, входящим в состав ГП конкретного пациента, в первую очередь, СТГ-дефицитом, являющимся облигатной составляющей ГП у детей.

Основными клиническими чертами соматотропной недостаточности являются:

- постнатальное отставание в росте (рост ниже 3-й перцентили 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:

$$\text{SDS роста} = (x - X) / SD$$

где x - рост ребенка,

X - средний рост для данного хронологического возраста и пола,

SD - стандартное отклонение роста для данного хронологического возраста и пола.

или с помощью компьютерных программ.

SDS = -2 соответствует 3-й перцентили,

SDS = 0 соответствует 50-й перцентили;

SDS = +2 соответствует 97-й перцентили.

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. Задержка роста вследствие приобретенных причин наблюдается позднее, обычно после 5-7 лет. Для оценки генетического компонента рассчитывается «генетически программируемый рост» (ГПР):

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

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

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

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 с 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: размах рук равен росту, окружность головы соответствует росту, коэффициент «верхний/нижний сегмент» - соответствует нормальным значениям (таблица 3, **Приложение А3**). Оценка пропорциональности телосложения проводится для дифференциальной диагностики с различными формами скелетных дисплазий.

Клинические особенности гипопитуитаризма:

➤ Выраженная низкорослость, прогрессирующее замедление темпов роста

- **Постнатальное отставание в росте:** 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 ниже SDS генетически прогнозируемого конечного роста
- **Прогрессирующее замедление темпов роста*:**
 - при наличии низкорослости: скорость роста более чем на 1 SD ниже средней для данного хронологического возраста и пола (при хронологическом возрасте > 1

года); 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 наблюдения более чем на 2 SD ниже средней, или скорость роста за 2 года наблюдения более чем на 1,5 SD ниже средней

Комментарии: * - данное положение не относится к детям пубертатного возраста, имеющих задержку полового развития

- **Пропорциональное телосложение**
- * **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: запавшая переносица, мелкие орбиты, микрогнатия
- * **Ранние постнатальные симптомы врожденного СТГ-дефицита:** гипогликемии натошак, часто выраженные (глюкоза <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**
- * **Микропения у мальчиков**
- **Задержка спонтанного пубертата при ИДГР**

* признаки, характерные для врожденного дефицита СТГ.

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 аденокортикотропного гормона (АКТГ).

➤ Дефицит других тропных гормонов

Вторичный гипотиреоз. Симптомы: 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. Гиперпигментация кожных покровов и пристрастие к соленой пище, характерные для первичной надпочечниковой недостаточности, при вторичном гипокортицизме отсутствуют. 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 (за исключением микропениса) 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, соответствующие степени 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 [45-47].

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

Критерии установления диагноза.

Диагноз гипопитуитаризм устанавливается на основании следующих критериев:

- 1) жалоб пациента;
- 2) анамнестических данных;
- 3) физикального обследования;
- 4) лабораторных исследований;
- 5) инструментальных исследований.

2.1 Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** сбор жалоб о росте и темпах роста детей с подозрением на ГП с целью определения характера отставания в росте и особенностей темпов роста:

стабильно низкие темпы или замедление темпов роста с определенного возраста, до которого скорость роста была нормальной [48, 49].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Рекомендуется** сбор данных о росте ребенка в разном возрасте, росте родителей и ближайших родственников, проведение анализа кривой роста ребенка с подозрением на ГП, сопоставление роста ребенка с генетически прогнозируемым ростом с целью определения наличия и характера отставания в росте [48, 49].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии. Для врожденного ГП характерно нарастающее отставание в росте с раннего возраста. Для приобретенного ГП - резкое снижение темпов роста или даже остановка в росте с определенного возраста, до которого скорость роста была нормальной. Для КЗР характерны нормальные/низко-нормальные темпы роста, начало отставания в росте или более выраженное отставание в росте от сверстников в подростковом возрасте.

- **Рекомендуется** сбор анамнеза развития детей с подозрением на ГП для поиска характерных для врожденного или приобретенного дефицита СТГ признаков:
 - сведения о рождении (нормальные показатели длины и массы тела),
 - начало отставания в росте,
 - сведения о наличии желтухи новорожденных и ее длительности,
 - время закрытия большого родничка (позднее),
 - время прорезывания зубов (позднее),
 - наличие эпизодов судорог, на фоне которых фиксировались гипогликемии,
 - сведения о ранее проведенном лечении по поводу опухолей головного мозга: хирургическом, ПХТ, лучевой терапии [48, 49].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

2.2 Физикальное обследование

- **Рекомендуется** измерение роста стоя (лежа), роста сидя («верхний сегмент») с последующим расчетом: SDS роста, «нижнего сегмента», соотношения «верхнего

сегмента» к «нижнему сегменту» детям с подозрением на ГП для оценки физического развития [38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии.

Детям младше 2 лет измерение роста производят в положении лежа. В случае измерения роста в положении стоя, к полученному значению необходимо прибавить 0,7 см.

Детям старше 2 лет измерение роста производят в положении стоя. При невозможности выполнить данную процедуру, рост измеряют в положении лежа, при этом из полученного значения необходимо вычесть 0,7 см.

Расчет «нижнего сегмента»: рост стоя минус рост сидя.

Для ГП характерна выраженная низкорослость: рост ≤ -2.0 SDS (по 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 [38].

У детей с приобретенными формами ГП задержка роста (рост < -2 SD) может отсутствовать.

- **Рекомендуется** расчет скорости роста и SDS скорости роста детям с подозрением на ГП для оценки физического развития [38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии. 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:

$$\text{Скорость роста (см/год)} = \frac{\text{рост}_2 - \text{рост}_1}{\text{хронологический возраст}_2 - \text{хронологический возраст}_1}$$

При нормальном или незначительно сниженном росте, скорость роста является ключевым показателем патологического процесса. Поскольку параметр оценивается в возрастном аспекте, предпочтительнее рассчитывать и пользоваться SDS скорости роста (по программе Aukology [референсные данные: UK Tanner Whitehouse], ссылка для скачивания программ находится по адресу: <https://cloud.mail.ru/public/HmJf/W8zNABGps>). 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 в этом возрасте динамикой скорости роста и разными сроками вступления в пубертат.

- **Рекомендуется** проведение оценки пропорциональности телосложения всем детям с подозрением на ГП для исключения непропорциональной низкорослости: измерение соотношения «верхний сегмент» (рост сидя)/ «нижний сегмент» (разность между ростом стоя и ростом сидя) (таблица 3, Приложение А3), окружности головы, размаха рук (при пропорциональном телосложении размах рук равен росту). С целью выявления стертых, трудно диагностируемых форм, помимо анамнестических и клинических данных, в ряде случаев требуется проведение рентгенографии позвоночника (вертикальная) [48, 49].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии. Для ГП характерно пропорциональное телосложение.

- **Рекомендуется** измерение массы тела, с последующим расчетом: индекса массы тела, SDS индекса массы тела детям с подозрением на ГП для оценки уровня питания [38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии. Для большинства пациентов с ГП характерен нормальный SDS ИМТ. Экстремально низкий вес на фоне самоограничений в питании или сопутствующей соматической патологии может быть причиной задержки роста и полового развития.

- **Рекомендуется** направление на консультацию/обследование ребенка с отставанием в росте при подозрении наличия у него соматической или костно-хрящевой патологии к врачу-педиатру или врачу-травматологу-ортопеду (детскому), соответственно [48-50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: объем исследований/лечения при подозрении на наличие соматической или костно-хрящевой патологии зависит от клинической картины основного заболевания и должен определяться специалистом, занимающимся предполагаемой патологией, приведшей к низкорослости.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

2.3.1 Вторичный гипотиреоз

- **Рекомендуется** исследование уровней тиреотропного гормона (ТТГ) в крови и свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови детям с подозрением на ГП для подтверждения/исключения вторичного гипотиреоза [48-50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии. Сниженный СТ4, зафиксированный как минимум в двух образцах крови на фоне нормального, сниженного или умеренно повышенного ТТГ является критерием диагноза вторичный гипотиреоз.

2.3.2 Вторичный гипокортицизм.

- **Рекомендуется** исследование уровня общего кортизола в нескольких образцах крови, взятых в ранние утренние часы детям с подозрением на ГП для диагностики вторичного гипокортицизма [51-52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии. Наличие вторичного гипокортицизма подтверждает низкий уровень базального кортизола (ниже 83 нмоль/л) в 2-3 образцах крови, взятых в ранние утренние часы (забор крови производится рано утром: в 8⁰⁰) на фоне сниженного или нормального АКТГ [51-52]. При значении кортизола крови >365 нмоль/л гипокортицизм исключается.

- **Рекомендуется** проведение пробы с #инсулином растворимым [человеческим генно-инженерным]** (0,1 Ед/кг, в/в струйно) детям с подозрением на ГП для диагностики вторичного гипокортицизма [51, 52, 176,177].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии. Наличие вторичного гипокортицизма подтверждает низкий стимулированный уровень кортизола на фоне пробы с #инсулином растворимым [человеческим генно-инженерным]** (таблица 4).

Таблица 4. Концентрация кортизола в крови на фоне стимулирующей пробы с #инсулином растворимым [человеческим генно-инженерным]**

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.

Ниже изложены рекомендации по диагностике вторичного гипогонадизма в подростковом возрасте. Рекомендации по диагностике вторичного гипогонадизма в периоде минипубертата подробно изложены в клинических рекомендациях «Гипогонадизм у детей и подростков»

- **Рекомендуется** проведение диагностического поиска при отсутствии признаков полового развития у мальчиков при костном возрасте ≥ 13 лет и у девочек при костном возрасте ≥ 12 лет для подтверждения/исключения вторичного гипогонадизма [49].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Рекомендуется** исследование уровней ЛГ, ФСГ, общего тестостерона (применимо для мальчиков), общего эстрадиола (применимо для девочек) в сыворотке крови пациентов при подозрении на вторичный гипогонадизм (при КВ ≥ 13 лет у мальчиков и ≥ 12 лет у девочек) в качестве скринингового метода дифференциальной диагностики между гипогонадотропным гипогонадизмом и конституциональной задержкой полового развития [49, 53-59].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии. В пользу вторичного гипогонадизма свидетельствуют базальные уровни: у мальчиков: ФСГ $< 1,2$ Ед/л, ЛГ $< 0,6$ Ед/л, тестостерона $< 2,0$ нмоль/л [53-58], у девочек: ЛГ $< 0,9$ Ед/л, ФСГ $< 2,5$ Ед/л, эстрадиола - неопределяемый/низкий [53, 59].

- **Рекомендуется** исследование уровня ингибина В в крови у подростков с подозрением на гипогонадизм, имеющих низкие уровни ЛГ, ФСГ, тестостерона (применимо к мальчикам), эстрадиола (применимо к девочкам) для дифференциальной диагностики между гипогонадотропным гипогонадизмом и конституциональной задержкой полового развития [60-62].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1)

Комментарии. В пользу вторичного гипогонадизма свидетельствует уровень Ингибина В: у **мальчиков** <35 пг/мл при стадии полового развития G1 и <65 пг/мл при стадии полового развития G2 [28], у **девочек** <20 пг/мл [62].

У мальчиков исследование уровня ингибина В в крови для дифференциальной диагностики гипогонадотропного гипогонадизма и КЗПР по чувствительности и специфичности сопоставим с тестом с аналогом гонадотропин-рилизинг гормона, но значительно проще и дешевле последнего [60].

- **Рекомендуется** проведение пробы с аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона: #Бусерелин 300 мкг интраназально или #Трипторелин** 100 мкг подкожно при костном возрасте у мальчиков >12 лет, у девочек >11 лет с целью дифференциальной диагностики гипогонадотропного гипогонадизма и конституциональной задержки полового развития [49, 58, 63-65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии. Методика проведения пробы с аналогом ГнРГ: определяется базальный уровень ЛГ и ФСГ сыворотки, вводится препарат аналог ГнРГ короткого действия, на фоне стимуляции определяется в динамике уровень ЛГ и ФСГ крови. Препараты ГнРГ, используемые для пробы, и временные точки забора крови представлены в таблице 5.

В инструкции к применению #трипторелина 0,1** мг подкожно и # бусерелина 300 мкг интраназально нет указания на применение в рамках диагностических тестов при обследовании при подозрении на нарушение функций половой системы, но данные препараты применяются с указанной выше целью вне зарегистрированных показаний на основании данных об эффективности и безопасности, полученных в результате исследований [153,154].

Таблица 5. **Варианты проведения пробы с аналогом гонадотропин-рилизинг гормона**

Препарат	Доза	Способ введения	Время забора	Определяемые гормоны крови
#Бусерелин	300 мкг	интраназально	0, через 1 час, через 4 часа	ЛГ, ФСГ
#Трипторелин**	100 мкг	подкожно	0, через 1 час, через 4 часа	

Критерии оценки пробы с аналогом ГнРГ: подтверждает вторичный гипогонадизм повышение ЛГ в сыворотке <5 Ед/л; исключает вторичный гипогонадизм повышение ЛГ >8 Ед/л; при уровне стимулированного ЛГ >5 но <8 Ед/л требуется дополнительное обследование и динамическое наблюдение [58, 63-65].

Соотношение максимального уровня гонадотропных гормонов после стимуляции аналогом ГнРГ (коэффициент $\text{ЛГ}_{\text{max}}/\text{ФСГ}_{\text{max}}$) <1.0 может служить дополнительным критерием, подтверждающим наличие гипогонадотропного гипогонадизма у мальчиков

Четкие критерии оценки теста с аналогом ГнРГ для дифференциальной диагностики вторичного гипогонадизма и КЗПР у девочек отсутствуют.

Результат теста с аналогом ГнРГ может быть недостоверен при костном возрасте менее 11 лет у девочек и 12 лет у мальчиков.

2.3.4 Гипопрولاктинемия.

- **Рекомендуется** исследование уровня пролактина крови детям с подозрением на ГП для исключения гипопрولاктинемии [38, 48-49].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии. Низкий уровень пролактина в нескольких образцах крови подтверждает наличие гипопрولاктинемии [38, 48-49].

2.3.5 Центральный несахарный диабет.

У детей с ГП одним из компонентов заболевания может быть несахарный диабет.

- **Рекомендуется** сбор суточной мочи и/или исследование мочи методом Зимницкого с определением суточного диуреза, осмоляльности и/или относительной плотности по порциям детям с подозрением на несахарный диабет для

подтверждения/исключения данного диагноза [38, 48-49, 66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии. Критерии полиурии представлены в таблице 6.

В норме осмоляльность крови составляет 280–300 мОсм/кг, а осмоляльность ночной или наиболее концентрированной пробы мочи 600–1200 мОсм/кг. При осмоляльности мочи более 650 мОсм/кг или относительной плотности мочи более 1015 наличие несахарного диабета маловероятно.

Таблица 6. Полиурия (диагностика)

возраст	суточный диурез
новорожденные	> 150 мл/кг/сут
до 2 лет	> 100-110 мл/кг/сут
дети старшего возраста	> 40-50 мл/кг/сут

У детей и подростков с полиурией и полидипсией низкая осмоляльность мочи (<300 мОсм/кг) и/или низкая относительная плотность мочи (<1005) при одновременно высоком уровне натрия сыворотки (>145 ммоль/л) и/или наличии высокой осмоляльности крови (>300 мОсм/кг) будут свидетельствовать в пользу несахарного диабета; при наличии сниженного натрия сыворотки (<135 ммоль/л) и/или сниженной осмоляльности крови (<280 мОсм/кг) свидетельствуют об иной этиологии полиурии.

Примечание: Термины осмолярность и осмоляльность используются как взаимозаменяемые, даже если они относятся к разным единицам измерения, так как разница между значениями незначительна, а для очень разбавленных растворов эти значения численно одинаковы.

Практически во всех медицинских учреждениях отсутствуют осмометры и проводится расчет осмолярности по формулам:

Осмолярность мочи = 33,3 х две последние цифры показателя относительной плотности мочи (например: 33,3 х 1015 = 499,5 мОсм/л).

Осмолярность плазмы крови = 2 х (К, ммоль/л + Na, ммоль/л) + глюкоза, ммоль/л + мочевины, ммоль/л + (0,03 х общий белок, г/л

- **Рекомендуется** проведение теста с депривацией жидкости детям с полиурией при отсутствии убедительных лабораторных данных о несахарном диабете для с целью верификации диагноза [66-70].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии. Тест показан, если:

- имеется подтвержденная гипоосмотическая полиурия (осмоляльность мочи < 300 мОсм/кг и/или относительная плотность мочи < 1005),
- уровень натрия в сыворотке < 145 ммоль/л,
- осмоляльность крови выше осмоляльности мочи.

Примечание.

Алгоритм проведения теста с депривацией жидкости

1. Тест с депривацией жидкости должен проводиться в стационарных условиях под динамическим контролем лабораторных и объективных показателей и наблюдением медицинского персонала.
2. В течение ночи ребенок может потреблять столько жидкости, сколько ему нужно.
3. Пробу целесообразно начинать в ранние утренние часы. Перед началом пробы ребенка взвешивают, измеряют пульс и АД, берут образец крови, в котором определяют уровень натрия и/или осмоляльность плазмы, а также осмоляльность и/или удельный вес и объем первой утренней порции мочи, после чего ребенок прекращает прием жидкости. Все, что ребенок ест во время пробы, не должно содержать много воды и легкоусвояемых углеводов (целесообразно употреблять вареные яйца, хлеб, нежирные сорта мяса и рыбы, творог).
4. Каждые 2 часа или при выделении порции мочи более 200 мл., необходимо взвешивать ребенка, проводить определение уровня натрия в плазме и/или осмоляльности плазмы, осмоляльности и/или удельного веса мочи, оценивать частоту пульса, артериальное давление общее самочувствие ребенка.
5. **Тест прекращается**, если, выявлен один из критериев:
 - вес пациента снижается на 3—5% от исходного,
 - пациент больше не может переносить жажду,
 - уровень натрия плазмы >145 ммоль/л и/или осмоляльность плазмы >300 мОсм/кг (при этом осмоляльность сыворотки становится больше осмоляльности мочи),

- осмоляльность мочи возрастает до 700 мОсм/л и/или относительная плотность мочи до 1021.

Последний контроль лабораторных и объективных показателей проводится непосредственно перед окончанием теста.

6. После окончания пациенту разрешается выпить объем воды, приближенный к выделенному в ходе пробы.

Если осмоляльность плазмы к концу пробы практически не изменяется, а осмоляльность мочи увеличивается до 700 мОсм/кг и более (относительная плотность >1021), **несахарный диабет любого генеза исключается.**

При уровне натрия сыворотки >145 ммоль/л и/или осмоляльность плазмы >300 мОсм/кг **несахарный диабет подтверждается.**

Показатели при проведении теста с депривацией жидкости

Осмоляльность мочи мОсм/кг	Натрия плазмы (ммоль/л)	Диагноз
< 300	> 145	несахарный диабет
> 700	< 145	несахарный диабет исключен

Для большинства пациентов достаточно ограничить прием жидкости на 7-8 часов, в случае первичной полидипсии тест может продолжаться до 24 часов.

У младенцев случайная утренняя осмоляльность крови после прекращения приема воды в полночь >295 мОсм/кг и/или уровень натрия в сыворотке >143-145 ммоль/л на фоне низкой осмоляльности мочи (<300 мОсм/кг) или коэффициента осмоляльности мочи/крови <1 подтверждают несахарный диабет [66].

- **Рекомендуется** определение осмоляльности мочи на фоне применения #десмопрессина** (для детей старше 10 лет: 10 мкг интраназально или 0,1 мг перорально [151, 152] или 60 мкг сублингвально [152]; для детей младше 10 лет: 0,05 мг перорально [151, 152] или 30 мкг сублингвально [152]) пациентам с подтвержденным диагнозом несахарный диабет для определения его типа [66-71]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: после подтверждения диагноза несахарный диабет необходимо определение его типа – центральный или нефрогенный. Так как при центральном

несахарном диабете нарушается синтез и/или секреция вазопрессина, то при лечении его аналогами (замещении недостающего вазопрессина), наблюдается улучшение концентрационной функции почек, что отражается в значимом увеличении концентрации мочи – более, чем на 50%, что подтверждает диагноз центральный несахарный диабет [68-71], по крайней мере у пациентов с «полной» формой несахарного диабета.

Повышение концентрации мочи менее, чем на 50% говорит о нефрогенном несахарном диабете.

В начале теста пациенту необходимо полностью опорожнить мочевой пузырь, затем принять #десмопрессин** (для детей старше 10 лет: 10 мкг интраназально или 0,1 мг перорально [151, 152] или 60 мкг сублингвально [152]; для детей младше 10 лет: 0,05 мг перорально [151, 152] или 30 мкг сублингвально [152]):

Через 2 и 4 ч необходимо собрать мочу для определения ее объема и осмоляльности (или относительной плотности).

Пациенту разрешается есть и пить, при этом объем выпиваемой жидкости в течение двух последующих после окончания пробы часов не должен превышать объема мочи, выделенной за время проведения теста с депривацией жидкости.

Повышение концентрации мочи более чем на 50% от исходной говорит о центральном характере несахарного диабета, менее чем на 50% — о нефрогенном несахарном диабете.

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** (для детей старше 10 лет: 10 мкг интраназально или 0,1 мг перорально [151, 152] или 60 мкг сублингвально [152]; для детей младше 10 лет: 0,05 мг перорально [151, 152] или 30 мкг сублингвально [152]).

- **Не рекомендуется** определение уровня вазопрессина и/или копептина пациентам с гипопитуитаризмом для подтверждения/исключения несахарного диабета [66, 69, 72-75].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: копептин – С-концевая часть предшественника вазопрессина, который стехиометрически секретируется вместе с ним в кровь, но имеет большую стабильность. Несмотря на продемонстрированное в ряде зарубежных исследований успешное использование уровней копептина и вазопрессина в качестве маркеров состоятельности концентрационной функции почек у взрослых [69, 72-75], их роль в диагностике несахарного диабета у детей по-прежнему отсутствует [66].

2.3.6 СТГ-дефицит

- **Рекомендуется** исследование уровня инсулиноподобного ростового фактора I (ИФР1) в крови детям с подозрением на ГП в качестве скринингового метода для косвенной оценки эндогенной секреции СТГ [38, 48-51, 76-82].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: уровень ИФР1 имеет лишь незначительные суточные колебания, поэтому его однократное определение является важным параметром в диагностике дефицита гормона роста [38, 48-51, 76-82]. Концентрация ИФР1 зависит от возраста, пола, стадии пубертата и должна быть интерпретирована в соответствии с костным, а не хронологическим возрастом. В младенчестве и раннем детстве (<5 лет), уровень ИФР1, как правило, низкий, в связи с чем в этих возрастных группах сложно различить нормальный и сниженный уровень. В пубертатном периоде нормальный уровень ИФР1 с большой долей вероятности указывает на отсутствие дефицита СТГ. Существует зависимость уровня ИФР1 от питания ребенка, его тиреоидного статуса, наличия хронических эндокринных и неэндокринных заболеваний. При диагностике дефицита СТГ концентрация определяемого ИФР1 используется в совокупности с результатами СТГ-стимуляционных проб [38, 48-51, 76-82].

Нормальный уровень ИФР1 в сыворотке не исключает дефицит СТГ [38, 48-51].

- **Не рекомендуется:**
 - однократное измерение базального уровня СТГ,
 - определение ночной спонтанной секреции СТГ,
 - исследование экскреции СТГ в моче,
 - исследование секреции СТГ при физической нагрузке
- детям и подросткам с подозрением на ГП для диагностики СТГ-дефицита [38, 48-51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: 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 [38, 48-51].

- **Рекомендуется** исключить детям с подозрением на ГП перед проведением СТГ-стимулирующих проб для диагностики СТГ-дефицита [48-51]:
 - 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;
 - синдромальную низкорослость; у всех девочек с задержкой роста требуется обязательное цитогенетическое исследование (кариотип) 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.
- детям с подозрением на ГП перед проведением СТГ-стимулирующих проб для диагностики СТГ-дефицита [48-51]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Рекомендуется** для оценки общего клинического статуса ребенка: проведение общего (клинического) анализа крови, общего (клинического) анализа мочи, исследование уровня глюкозы в крови, исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня креатинина в крови [48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Рекомендуется** проведение СТГ-стимулирующих проб детям с подозрением на ГП для диагностики СТГ-дефицита [38, 48-51, 82], таблица 7.
- ✓ Для провокационных проб в качестве фармакологических стимуляторов используются: #клонидин** (0,15 мг/м², per os)
- ✓ инсулин короткого действия и их аналоги для инъекционного введения (0.1 Ед/кг, в/в струйно)
- ✓ #леводопа** per os: 125 мг (при массе тела < 15кг), 250 мг (при массе тела 15-35 кг), 500 мг (при массе тела >35кг)
- ✓ #глюкагон** (30 мкг/кг, но не больше 1 мг, п/к).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3)

Комментарии: Тесты на стимуляцию СТГ проводятся в стационаре после ночного голодания обученным персоналом в присутствии врача. Выбор конкретной пробы – решение лечащего врача, проводящего обследование. Так как каждая из проб имеет свои особенности, то в условиях одной клиники целесообразно постоянно применять какие-либо две определенные. В качестве первого теста проведение пробы с #клонидином** детям с подозрением на СТГ-дефицит, особенно допубертатного возраста. Все модифицированные тесты (2-3 точки) не являются достоверными.

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

Фарм. препарат	Доза, метод введения	Схема забора крови, мин	Побочные эффекты
#Клонидин** (Клофелин)	0,15 мг/м ² , per os	0, 30, 60, 90, 120	сонливость, снижение АД, брадикардия
Инсулины короткого действия и их аналоги для инъекционного введения #инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный]**	0,1 Ед/кг, в/в струйно	0, 15, 30, 45, 60, 90	гипогликемия, потливость, чувство голода, тремор конечностей
#Леводопа**	<u>125 мг</u> при массе тела < 15 кг <u>250 мг</u> при массе тела 15-35 кг <u>500 мг</u> при массе тела >35 кг, per os	0, 30, 60, 90, 120	тошнота, рвота, головокружение, головная боль, боли в животе

#Глюкагон** (ГлюкаГен 1 мг ГипоКит), применяется только у детей до 6 лет	30 мкг/кг, но не больше 1 мг, п/к	0, 30, 60, 90, 120	гипергликемия через 30 минут, тошнота, рвота; гипогликемия через 120-180 минут
--	-----------------------------------	--------------------	--

Интерпретация результатов СТГ-стимулирующих тестов [48-50]:

- ✓ максимальная концентрация СТГ на стимуляцию $<10,0$ нг/мл (на пробе с #глюкагоном** <7 нг/мл) – дефицит СТГ,
- ✓ максимальная концентрация СТГ на двух СТГ-стимулирующих пробах $<7,0$ нг/мл – тотальный дефицит СТГ,
- ✓ максимальный уровень СТГ на одной из двух СТГ- стимулирующих пробах $\geq 7,0 <10,0$ нг/мл – парциальный дефицит СТГ,
- ✓ при получении максимальной концентрации СТГ на первой СТГ-стимулирующей пробе $>10,0$ нг/мл (для пробы с #глюкагоном** >7 нг/мл), вторая проба не проводится, СТГ-дефицит исключается.

▪ Ложноположительные результаты СТГ-стимулирующих тестов возможны при наличии [48-50, 83-84]:

- ✓ некомпенсированного гипотиреоза (первичного или вторичного),
- ✓ неблагоприятных психосоциальных факторов развития ребенка (неудовлетворительные питание, взаимоотношения в семье),
- ✓ ожирения,
- ✓ задержки полового развития,
- ✓ сопутствующей терапии (глюкокортикоиды, нейротропные средства).

- **Не рекомендуется** проведение пробы с инсулинами короткого действия и их аналогами для инъекционного введения [48-50]:

- детям до 5 лет с подозрением на ГП для диагностики СТГ-дефицита;
- при выраженной гипогликемии (базальный уровень глюкозы крови <3 ммоль/л),
- при эпилепсии и/или лечении ее в анамнезе,
- при текущей терапии противоэпилептическими препаратами,
- при заболеваниях сердца и наличии противопоказаний со стороны кардиолога

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: в этих случаях проводится проба с #глюкагоном** (применяется только у детей до 6-летнего возраста). Диагностический уровень СТГ-дефицита на пробе с #глюкагоном**: <7 нг/мл [52].

Следует учитывать особенности пробы: сначала на 30 минуте повышение уровня глюкозы и затем (обычно после 120 минуты развивается гипогликемия, именно в этих временных точках наблюдаются более высокие цифры СТГ).

- **Рекомендуется** определение СТГ и кортизола в каждой временной точке на фоне провокационной пробы с инсулинами короткого действия и их аналогами для инъекционного введения у детей с подозрением на СТГ-дефицит и сопутствующий вторичный гипокортицизм с целью одновременной диагностики этих двух тропных недостаточностей [48-49].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Рекомендуется** проведение второй СТГ-стимулирующей пробы с другим фармакологическим стимулятором секреции СТГ детям с подозрением на ГП для подтверждения СТГ-дефицита не ранее чем через 48 ч после первой [48-49].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Рекомендуется** насыщение половыми гормонами (андрогенами или эстрогенами) перед проведением СТГ-стимулирующих тестов у подростков с подозрением на ГП, имеющих задержку полового созревания, для снижения риска получения ложноотрицательных результатов [48, 50, 86-91]:
 - **у девочек:** может быть применен #эстрадиола валерат** 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 применен #тестостерон смесь эфиров**: однократное в/м введение 100 мг (0,4 мл) #тестостерона смеси эфиров** с проведением пробы на стимуляцию СТГ на 5-7-е сутки после инъекции; **альтернатива для мальчиков:** #эстрадиола валерат** 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.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: у подростков с задержкой полового созревания (мальчики старше 13 лет, девочки старше 12 лет) для снижения риска получения ложноотрицательных результатов при [48, 50, 86-91]:

- 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 [48, 86-91]:

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

- **Рекомендуется** проведение одного СТГ-стимулирующего теста у детей с подозрением на ГП для диагностики СТГ-дефицита при наличии достаточных для этого условий [48, 50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: проведение одного СТГ-стимулирующего теста является достаточным при обязательном наличии у ребенка **двух** из четырех условий, таблица 8.

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

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.	врожденный дефект гипоталамо-гипофизарной области по данным МРТ: «триада» (сочетание гипоплазии аденогипофиза, гипоплазии/аплазии гипофизарной ножки и эктопии нейрогипофиза) <i>или</i> оперативное лечение опухоли гипоталамо-гипофизарной области в анамнезе <i>или</i> облучение краниовертебральной области в анамнезе

- **Рекомендуется** диагностировать СТГ-дефицит без проведения СТГ-стимулирующих проб детям с подозрением СТГ-дефицит при наличии достаточных для этого условий [48, 50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: диагностировать СТГ-дефицит без проведения СТГ-стимулирующих проб возможно при обязательном наличии у ребенка **одного** из трех условий, таблица 9.

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

I	Обязательное наличие трех из четырех составляющих (1-4):	
	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	• врожденный дефект гипоталамо-гипофизарной области по данным МРТ: «триада» (сочетание гипоплазии аденогипофиза, гипоплазии/аплазии гипофизарной ножки и эктопии нейрогипофиза) <i>или</i> • оперативное лечение опухоли гипоталамо-гипофизарной области в анамнезе <i>или</i> • облучение краниовертебральной области в анамнезе
II	Наличие у пациента мутации генов, ассоциированных с развитием ИДГР или МДГА (<i>GH 1, GHRH-R, HESX1, LHX3, PROP1, POU1F1</i> [Pit-1] и др.)	
III	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 Примечание: наличие только сниженной концентрации СТГ на фоне гипогликемии недостаточно для диагностики дефицита СТГ [92]	

2.3.7 Ре-тестирование соматотропной функции

- **Рекомендуется** проведение СТГ-стимулирующего теста пациентам, достигшим на фоне терапии соматропином** конечного роста, имеющих изолированный СТГ-дефицит или одну, помимо СТГ, тропную недостаточность (при отсутствии

молекулярно-генетического подтверждения диагноза) и нормальный (на фоне отмены соматропина**) уровень ИФР1 для ре-тестирования соматотропной функции [93-100].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: цель проведения ретестирования - подтверждение (исключение) диагноза соматотропной недостаточности после достижения конечного роста. Редиагностику проводят на фоне 1-3 месячного перерыва в лечении соматропином** [93]. «Золотым стандартом» диагностики дефицита гормона роста у взрослых является инсулиновая проба (инсулинтolerантный тест — ИТТ) [94-96, 100].

Нуждаются в ре-тестировании пациенты [97-99]:

- 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.

Интерпретация результатов ре-тестирования: диагностическим критерием сохраняющегося дефицита гормона роста, является максимальная стимулированная концентрация СТГ $<5,0$ нг/мл [94-96].

- **Не рекомендуется** проведение ре-тестирования соматотропной функции пациентам, достигшим на фоне терапии соматропином** конечного роста, имеющих:
 - две и более, помимо СТГ, тропные недостаточности;
 - приобретенные вследствие операции и/или облучения повреждения гипоталамо-гипофизарной области (при условии низкого (на фоне отмены соматропина**) уровня ИФР1);
 - специфическую для СТГ-дефицита патологию ЦНС («триаду» специфических признаков при МРТ-исследовании);
 - мутации генов системы «СТГ-ИФР1» для ре-тестирования соматотропной функции [94, 97-98, 101].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** проведение рентгенографии кистей с лучезапястными суставами детям с подозрением на ГП для оценки костного возраста и прогнозирования конечного роста [102-106]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: костный возраст обычно определяют по методу Greulich-Pyle с помощью радиологического атласа (W. Greulich, S. Pyle, 1959) или по методу Tanner-Whitehouse (TW20) [102-106]. 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.

В международной практике при оценке костного созревания используется рентгенография кисти не доминантной руки [102].

- **Рекомендуется** проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга с прицельной визуализацией гипоталамо-гипофизарной области детям с подозрением на ГП для исключения объемного образования или врожденных аномалий развития головного мозга [107-110].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2)

2.5. Дифференциальная диагностика и иные диагностические исследования

Рекомендуется цитогенетическое исследование (кариотип) до проведения СТГ-стимуляционных проб у всех девочек с низкорослостью (рост $\leq -2,0$ SDS), независимо от возраста, наличия или отсутствия клинической симптоматики синдрома Шерешевского-Тернера для исключения данного заболевания [48-50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Рекомендуется** проведение молекулярно-генетического исследования детям с подтвержденным СТГ-дефицитом, имеющих характерные для врожденного гипопитуитаризма фенотипические особенности, выраженное отставание в росте и низкий уровень ИФР1 для поиска патогенных вариантов в генах, ответственных за развитие врожденного ГП [48, 49].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: Молекулярно-генетическая верификация диагноза позволяет прогнозировать возможность присоединения других тропных недостаточностей, обеспечивает раннюю диагностику и своевременное начало заместительной

терапии, определяет объем исследований при проведении диспансерного наблюдения за пациентом.

В некоторых случаях (у детей младшего возраста, при невозможности проведения СТГ-стимулирующих проб и МРТ) проведение молекулярно-генетического исследования без СТГ-стимуляционных проб может быть единственным возможным методом своевременной диагностики ГП.

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

3.1 Лечение до начала заместительной гормональной терапии

- **Рекомендуется** завершить противоопухолевую терапию до начала заместительной терапии соматропином** у детей с приобретенным ГП с целью минимизации риска продолженного роста/рецидивирования опухоли [48, 50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: 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 врачом-детским онкологом, врачом-нейрохирургом, врачом-детским эндокринологом, пациентом и его родителями/законными представителями.

3.2 Заместительная гормональная терапия

Цель лечения ГП – поддержание гормонально-метаболического статуса на нормальном для соответствующего возраста и пола уровне посредством компенсации всех имеющихся тропных недостаточностей.

- **Рекомендуется** заместительная гормональная терапия детям с ГП с целью компенсации имеющихся (кроме гипопролактинемии) тропных недостаточностей [48, 50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: гипопролактинемия не требует компенсации [48, 50].

- **Рекомендуется** начинать заместительную терапию соматропином** детям с диагностированным ГП с целью компенсации соматотропной недостаточности после исключения активных злокачественных новообразований, тяжелых соматических и психических заболеваний. При наличии других тропных недостаточностей - после их компенсации [48, 50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: 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.
- **Рекомендуется** совместное наблюдение врача-детского эндокринолога(ов) и врача-детского онколога(ов)/нейрохирурга(ов)/онколога-гематолога(ов) детей с ГП, перенесших лечение по поводу различных неоплазий и получающих заместительную терапию соматропином** с целью оптимизации последней и минимизации риска нежелательных явлений [48, 50].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3)

- **Категорически не рекомендуется** заместительная терапия соматропином** детям с ГП и:
 - закрытыми зонами роста (справедливо для педиатрической дозы);
 - активными злокачественными новообразованиями;
 - прогрессирующим ростом интракраниальных опухолей;
 - гиперчувствительностью к составляющим препарата в связи с высоким риском нежелательных явлений и/или усугубления течения онкологического заболевания [48, 50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Рекомендуется** применение заместительной дозы соматропина** из расчета 0,025-0,033 мг/кг/сутки у детей и подростков с ГП с открытыми зонами роста для компенсации соматотропной недостаточности [111-119].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: соматропин** вводится в соответствии с инструкцией по применению конкретного препарата, регулярно, подкожно в плечи и бедра (переднебоковая поверхность) с обязательным их чередованием.

- **Рекомендуется** начинать заместительную терапию соматропином** с более низких доз: 25-50% от заместительной, постепенно увеличивая ее в течение 3-6 месяцев до оптимальной, у пациентов с тотальной соматотропной недостаточностью, особенно у детей младшего возраста, с целью минимизировать риск нежелательных явлений терапии [48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Рекомендуется** уменьшение дозы соматропина** (на 30-50%), либо временное прекращение лечения соматропином** (зависит от выраженности клинической картины) детям и подросткам с ГП при развитии на фоне терапии соматропином** побочных явлений до полного исчезновения нежелательных симптомов [48, 50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: многолетний отечественный и зарубежный опыт по изучению побочных эффектов применения соматропина** у детей с дефицитом СТГ показал безопасность данного лечения [118, 120-122]. Выраженные побочные эффекты на фоне терапии соматропином** у детей очень редки [118, 123]. Они включают отеки, артралгию, доброкачественную внутричерепную гипертензию [124-125], препубертатную гинекомастию, сколиоз и эпифизеолиз головки бедренной кости [126-127]. Как правило, побочные явления наблюдаются через 2 недели после начала терапии соматропином**.

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

Терапия соматропином** не увеличивает онкологический риск у детей, не имеющих дополнительных факторов онкологического 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 [121, 123, 128-134].

- **Рекомендуется** возобновление (после вынужденного прекращения) лечения соматропином** в меньших дозах (50% от исходной) с постепенным (в течение 1-3 месяцев) возвращением к заместительной (0,033 мг/кг/сутки) у детей с ГП, развивших нежелательные явления на фоне терапии соматропином**, с целью минимизации риска их появления в последующем [48, 50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Рекомендуется** увеличение дозы соматропина** до 0,045-0,05 мг/кг/сутки у подростков, имеющих дефицит роста при вступлении в пубертат, с целью улучшения прогноза конечного роста [48, 50, 135].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Рекомендуется** прекращение терапии соматропином** в ростовой педиатрической дозе у подростков с ГП при:
 - закрытии эпифизарных зон роста (достижении костного возраста 14-15 лет у девочек и 16-17 лет у мальчиков),
 - достижении околочечного роста (снижении скорости роста менее 2 см/год на фоне лечения соматропином**) [48, 50, 111-114, 135].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: ростстимулирующая терапия соматропином** прекращается в более ранние сроки при достижении генетически прогнозируемого роста, но не выше 170 см у девочек, 180 см у мальчиков или желании пациента и его родителей/законных представителей, удовлетворенных достигнутым результатом конечного роста.

- **Рекомендуется** продолжение/возобновление после ре-тестирования заместительной терапии соматропином** в метаболической дозе 0,010-0,0033 мг/кг/сутки под контролем уровня ИФР1 пациентам с ГП после достижения конечного роста с целью компенсации соматотропной недостаточности [48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Рекомендуется** применение левотироксина натрия** детям с вторичным гипотиреозом (пожизненно), для компенсации соответствующей тропной недостаточности [48, 50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: критерием компенсации является средне-нормальный уровень свободного Т4 в крови. Уровень ТТГ на фоне терапии левотироксином натрия** в процессе мониторинга не оценивается, сниженный уровень ТТГ у пациентов с гипопитуитаризмом не является признаком передозировки левотироксина натрия**.

- **Рекомендуется** применение гидрокортизона** детям с вторичным гипокортицизмом (пожизненно) для компенсации соответствующей тропной недостаточности [48, 50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: критериями компенсации являются общее самочувствие, нормальное АД, отсутствие ночных гипогликемий. Уровни АКТГ и кортизола крови на фоне терапии гидрокортизоном** не оцениваются. Низкие уровни АКТГ и кортизола не являются признаками недостаточной дозы гидрокортизона**.

- **Рекомендуется** начинать заместительную терапию гипогонадизма у мальчиков при достижении хронологического возраста 14 лет и/или костном возрасте не менее 12 лет, у девочек - при достижении хронологического возраста 13 лет и/или костном возрасте не менее 11 лет [137, 150].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: 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 гормонов, независимо от костного возраста.

- **Рекомендуется** использовать различные лекарственные формы тестостерона (код АТХ G03BA03) или гонадотропинов (код АТХG03GA) у мальчиков для компенсации вторичного гипогонадизма [155,156].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Рекомендуется** начинать заместительную терапию у мальчиков с вторичным гипогонадизмом с целью инициации полового развития с **минимальных доз** #Тестостерона** (код АТХ G03BA03) с постепенным их увеличением [157,158]:
#тестостерона [смесь эфиров] ** для в/м введения 50-75 мг 1 раз в 21 дней;
или #тестостерона [гель для наружного применения]** по 5-10 мг (0,5-1.0 г 1% геля) ежедневно трансдермально [159,160].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: возможна инициация пубертата у мальчиков с гипогонадизмом при поздней диагностике и/или наличии выраженной диспропорции телосложения с больших доз препаратов #тестостерона [смесь эфиров]**: 125-250 мг / 1 раз в 21 день в/м [161].

- **Рекомендуется** увеличивать дозу вводимых препаратов #тестостерона** каждые 6-8 месяцев у мальчиков с гипогонадизмом с целью моделирования полового развития до достижения взрослой заместительной дозы: при использовании: #тестостерона [смесь эфиров]** для в/м введения на 50-мг [155,158, 162].

Уровень достоверности доказательств 2. Уровень убедительности рекомендаций А.

Комментарии: Оценка уровня тестостерона проводится через 14 дней после очередной инъекции при инициации пубертата (исследование максимальной концентрации тестостерона для оценки эффективности и безопасности терапии) каждые 6 месяцев в течение всего периода постепенного наращивания дозы смеси эфиров тестостерона. Уровень тестостерона на фоне заместительной терапии должен находиться в пределах референсного интервала для соответствующего возраста.

При достижении полной заместительной дозы #тестостерона** (смесь эфиров) оценка уровня тестостерона проводится за 1-2 дня до очередной инъекции (исследование минимальной концентрации тестостерона перед очередной инъекцией для оценки стабильности уровня тестостерона между инъекциями). Целевыми значениями тестостерона после достижения полной заместительной дозы являются средне-нормальные значения для взрослых мужчин [136-139].

Оценка уровней ЛГ и ФСГ на фоне терапии #тестостероном** (смесь эфиров) не применяется, поскольку не является информативной.

На фоне терапии андрогенами может развиваться эритроцитоз. Эффект является дозозависимым. В настоящее время данных о неблагоприятном влиянии заместительной терапии тестостероном на сердечно-сосудистую систему у подростков недостаточно. Целесообразно проводить оценку гематокрита до и каждые 12 месяцев на фоне повышения дозы андрогенов, а после достижения максимальной дозы – каждые 6 месяцев. [140-141].

Убедительных данных о том, что инициация терапии андрогенами у пациентов с вторичным гипогонадизмом оказывает негативное влияние на фертильность во взрослом возрасте, в настоящее время нет.

В соответствии с инструкцией, андрогены либо не разрешены для применения у лиц младше 18 лет, либо должны применяться с осторожностью в связи с отсутствием данных об их эффективности и безопасности. Назначение #тестостерона** (смесь эфиров) требует оформления назначения вне инструкции (“off-label”) с получением информированного согласия и проведения врачебной комиссии перед их назначением у лиц младше 18 лет.

- **Рекомендуется** применение #гонадотропина хорионического** как отдельно, так и в комбинации с препаратами #фоллитропина альфа** у мальчиков с вторичным гипогонадизмом в качестве альтернативы #тестостерону** (смесь эфиров) для инициации пубертата. При инициации пубертата препарат #гонадотропина хорионического** вводят в дозе 500-1000 МЕ каждые три дня, увеличивая дозу каждые 6 месяцев на 500 МЕ до дозы 1500-2000 МЕ каждые 3 дня. Критерием эффективности препаратов #гонадотропина хорионического** является прогрессия полового развития, увеличение размеров полового члена, увеличение концентрации тестостерона до референсных, для данной стадии полового развития, значений [48, 50]. Возможна инициация комбинацией #гонадотропина хорионического** и #фоллитропина альфа**, стартовая доза последнего составляет 50-75 МЕ каждые три дня, постепенное увеличение на 50-75 МЕ до дозы 150-200 МЕ каждые 3 дня, каждые 6 месяцев. Данная методика не только увеличивает объем гонад, но и является попыткой стимуляции созревания сперматозоидов, а значит - восстановления фертильности [164, 165–171].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: Критерием эффективности препаратов #фоллитропина альфа** служит увеличение размеров яичек и уровня ингибина В, однако нормативы для

оценки концентрации последнего не разработаны. Терапия #гонадотропином хорионическим** и #фоллитропином альфа** требует высокой кратности введения препаратов и индивидуального подбора терапии. В случае неудовлетворительного ответа пациент переводится на терапию андрогенами.

Рутинно проводить спермиологическое исследование пациентам с гипогонадизмом до 18-летнего возраста не целесообразно в связи с отсутствием норм для данной возрастной группы.

- **Рекомендуется** монотерапия различными лекарственными формами #эстрадиола у девочек с гипогонадизмом для инициации пубертата: стартовые дозы трансдермальных форм #эстрадиола составляют 0.2-0.5 мг/сутки, пероральных – 0.1-0.25 мг/сутки [172, 176] с постепенным увеличением дозы #эстрадиола у девочек с гипогонадизмом каждые 6-8 месяцев в течение 2-х лет до достижения взрослой заместительной дозы [173,174].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3)

Комментарии: Использование трансдермальных препаратов эстрогенов позволяет в большей степени имитировать суточный ритм секреции эстрадиола и является предпочтительным вследствие отсутствия эффекта «первого прохождения» через печень, в меньшей степени влияя на функциональную активность печени, включая выработку прокоагуляционных факторов [49, 142]. В случае невозможности использования трандермальных форм, применяют терапию пероральными препаратами #эстрадиола валерата [49, 143].

Применение полусинтетических эстрогенов (17 α -этинилэстрадиола) в качестве заместительной терапии у девочек с гипогонадизмом крайне нежелательно [142, 143]. Являясь более активным синтетическим эстрогеном, 17 α -этинилэстрадиол обладает более выраженным влиянием на метаболизм белков печени, свертывающую систему крови, меньше связывается с секстероидсвязывающим глобулином, вследствие активации как α -, так и β -эстрогеновых рецепторов, более активно влияет на хрящевую ткань зон роста.

В норме половое развитие у девочек продолжается в течение 2-3 лет. Инициация терапии с низких доз эстрогенов позволяют добиться хороших темпов эстрогенизации, не снижая показателей конечного роста.

- **Рекомендуется** добавление препаратов гестагенов (код ATXG03D) с 14 дня цикла

в течение 10 дней не ранее, чем через 2-3 года терапии препаратами природных и полусинтетических эстрогенов (код АТХ G03CA) или после появления первых менструалоподобных выделений девочкам с гипогонадизмом с целью предотвращения гиперплазии эндометрия и установления регулярного менструального цикла [173].

Уровень достоверности доказательств 5. Уровень убедительности рекомендаций С.

- **Рекомендуется** заместительная терапия десмопрессином** у детей с несахарным диабетом в рамках ГП (пожизненно) с целью компенсации дефицита антидиуретического гормона [48, 50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии. Критерии компенсации: нормальный суточный диурез, нормальные уровни натрия и калия в крови

3.2 Хирургическое лечение

Хирургическое лечение детям с ГП проводится при сопутствующей хирургической патологии.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Специфических реабилитационных мероприятий в отношении данных пациентов не разработано.

- **Рекомендуется** клинико-психологическое консультирование и психологическая реабилитация детям и подросткам с психологическими проблемами на фоне задержки роста и полового развития, проведения заместительной гормональной терапии [45-47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

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

- **Рекомендуется** регулярное диспансерное наблюдение за детьми и подростками с ГП, получающими лечение соматропином**, детским эндокринологом с целью своевременного выявления нежелательных явлений лечения и осуществления мер для их устранения; мониторинга за возможным присоединением дополнительных тропных недостаточностей, а при их наличии - контроля их компенсации; своевременной коррекции дозы соматропина**; оценки эффективности лечения (ростового ответа); контроля за комплаентностью [48, 50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: кратность осмотра врача 1 раз в 3 месяца (первые 6 месяцев лечения соматропином**), затем 1 раз в 6 месяцев.

Антропометрические параметры мониторинга включают определение ростового ответа на лечение соматропином: увеличение абсолютных показателей роста; динамика SDS роста; динамика скорости роста.

- **Рекомендуется** определение основных гормональных маркеров в рамках проведения регулярного наблюдения (1 раз в 6 месяцев) за детьми и подростками с ГП, получающими лечение соматропином** с целью своевременного выявления нежелательных явлений лечения; мониторинга за возможным присоединением дополнительных тропных недостаточностей, а при их наличии - контроля их компенсации; своевременной коррекции дозы соматропина**; контроля за комплаентностью [48, 50, 145-148].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: мониторинг включает исследование уровней:

- свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови;
- общего кортизола в крови (за исключением пациентов с диагностированным гипокортицизмом и получающих заместительную терапию глюкокортикоидами);
- общего эстрадиола (применимо для девочек-подростков)/ общего тестостерона (применимо для мальчиков-подростков) в сыворотке крови;
- инсулина плазмы крови (у подростков с избыточной массой тела) [145-146];

- инсулиноподобного ростового фактора I в крови (целевой уровень на фоне терапии соматропином не должен превышать верхней границы референсных значений для соответствующего возраста и пола) [147-148].
- **Рекомендуется** исследование уровней основных биохимических показателей крови: глюкозы, АЛТ, АСТ, общего билирубина, общего белка, креатинина 1 раз в 12 месяцев детям и подросткам с ГП, получающим лечение соматропином** для мониторинга соматического статуса [48, 49].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Рекомендуется** исследование уровня гликированного гемоглобина в крови (1 раз в 12 месяцев) детям и подросткам с ГП, находящимся в группе риска развития сахарного диабета (имеющих нарушенную толерантность к глюкозе, избыточную массу тела/ожирение, отягощенную наследственность) и получающих лечение соматропином** для оценки степени риска развития сахарного диабета [48, 49, 149].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Рекомендуется** исследование общего (клинического) анализа крови развернутого и общего (клинического) анализа мочи 1 раз в 12 месяцев детям и подросткам с ГП, получающим лечение соматропином**, для оценки общего соматического статуса [48, 49].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Рекомендуется** 1 раз в 12 месяцев диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога, осмотр периферии глазного дна с использованием трехзеркальной линзы Гольдмана детям и подросткам с ГП, получающим лечение соматропином**, для оценки состояния зрительных нервов, косвенной оценки состояния сосудов головного мозга [48-49, 50, 117].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: при появлении симптомов доброкачественной внутричерепной гипертензии (головная боль, тошнота, рвота, нарушение зрения: двоение в глазах, расплывчатое видение) консультация офтальмолога проводится незамедлительно [117].

- **Рекомендуется** проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга детям с приобретенным ГП (опухолью головного мозга в анамнезе), получающим лечение соматропином**, не реже 1 раза в 6-12 месяцев для подтверждения отсутствия рецидива/продолженного роста опухоли; детям с врожденным ГП, получающим лечение соматропином**, - 1 раз в 4-5 лет с целью мониторинга состояния хиазмально-селлярной области головного мозга [48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Рекомендуется** рентгенография кистей с лучезапястными суставами детям с ГП, получающим лечение соматропином**, 1 раз в 12 месяцев (для определения ростового потенциала в достижении конечного роста и сроков начала заместительной терапии половыми стероидами при вторичном гипогонадизме [48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: при закрывающихся зонах роста требуется более частое определение костного возраста - 1 раз в 6 месяцев.

- **Рекомендуется** ультразвуковое исследование матки трансабдоминальное 1 раз в 6-12 месяцев для оценки ее размеров девочкам с гипогонадизмом, получающим заместительную гормональную терапию с целью ее коррекции [150].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

6. Организация оказания медицинской помощи

Госпитализация плановая. Помощь стационарная, дневной стационар.

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) комплексное обследование при декомпенсации тропных недостаточностей;
- 2) появление нежелательных явлений (степень тяжести средняя, легкая);
- 3) неадекватная ростовая динамика;
- 4) необходимость коррекции проводимой терапии.

Госпитализация экстренная. Помощь стационарная.

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) криз надпочечниковой недостаточности;
- 2) появление нежелательных явлений (степень тяжести тяжелая).

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

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

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1.	Выполнено измерение антропометрических показателей (измерение роста стоя, сидя, рассчитаны SDS, оценена пропорциональность телосложения, измерение массы тела, рассчитан индекс массы тела и SDS индекса массы тела)	(да/нет)
2.	Проведен подсчет скорости роста за предшествующие 6-12 месяцев (при наличии данных роста)	(да/нет)
3.	Выполнено исследование уровней тиреотропного гормона (ТТГ) в крови и свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови, уровня общего кортизола в крови в ранние утренние часы, уровня пролактина в крови (при диагностике)	(да/нет)
4.	Выполнено исследование уровня инсулиноподобного ростового фактора I в крови детям с подозрением на ГП в качестве скринингового метода для косвенной оценки эндогенной секреции СТГ (при диагностике), а также детям с ГП, получающим лечение соматропином - 1 раз в 12 месяцев.	(да/нет)
5.	Выполнено исследование уровней лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов в сыворотке крови, общего тестостерона у мальчиков в крови при КВ >13 лет (при диагностике вторичного гипогонадизма)	(да/нет)
6.	Выполнено исследование уровней лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов в сыворотке крови, общего эстрадиола в крови у девочек при КВ >12 лет (при диагностике вторичного гипогонадизма)	(да/нет)
7.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога с осмотром глазного дна 1 раз в 12 месяцев детям и подросткам с ГП, получающим лечение соматропином	(да/нет)
8.	Выполнены рентгенография кистей, рентгенография лучезапястного сустава с оценкой костного возраста с подозрением на ГП для оценки костного возраста и прогнозирования конечного роста (при диагностике), а также детям с ГП, получающим лечение соматропином - 1 раз в 12 месяцев	(да/нет)
9.	Выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга (при диагностике)	(да/нет)

Список литературы

1. Ranke M.B. The KIGS etiology 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. Ohta K., Nobukuni Y., Mitsubuchi H., et al. Mutations in the *Pit-1* gene in children with combined pituitary hormone deficiency. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992;189(2):851-855
12. Fofanova O.V., akamura 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
13. Wu W., Cogan J.D., Pfäffle R.W., Dasen J.S., et al. Mutations in *PROP1* cause familial combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet.* 1998;18(2):147-149
14. Birla S., Khadgawat R., Jyotsna V.P., et al. Identification of novel *PROP1* and *POU1F1* mutations in patients with combined pituitary hormone deficiency. *Horm Metab Res.* 2016 Dec;48(12):822-827
15. Penta L., Bizzarri C., Panichi M., et al. Identification of a novel *PROP1* mutation in a patient with combined pituitary hormone deficiency and enlarged pituitary. *Int J Mol Sci.* 2019;20(8):1875
16. McNay D.E.G., Turton J.P., Kelberman D., et al. *HESX1* mutations are an uncommon cause of septooptic dysplasia and hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):691-697
17. 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

18. 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
19. Vieira T.C., Boldarine V.T., Abucham J. Molecular analysis of *PROP1*, *PIT1*, *HESX1*, *LHX3*, and *LHX4* shows high frequency of *PROP1* mutations in patients with familial forms of combined pituitary hormone deficiency. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007;51(7):1097-1103
20. Agarwal G., Bhatia V., Cook S., Thomas P.Q.J. Adrenocorticotropin deficiency in combined pituitary hormone deficiency patients homozygous for a novel *PROP1* deletion. Clin Endocrinol Metab. 2000;85(12):4556-4561
21. Böttner A., Keller E., Kratzsch J., et al. *PROP1* mutations cause progressive deterioration of anterior pituitary function including adrenal insufficiency: a longitudinal analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(10):5256-5265
22. 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 *PROP1* mutation. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:4353-4357
23. Voutetakis A, Argyropoulou M, Sertedaki A, et al. Pituitary magnetic resonance imaging in 15 patients with *PROP1* gene mutations: pituitary enlargement may originate from the intermediate lobe. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:2200-2206
24. 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 *PROP1* gene. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:942-945
25. do Amaral L.L.F., Ferreira R.M., Ferreira N.P.F.D., et al. Combined pituitary hormone deficiency and *PROP-1* mutation in two siblings: a distinct MR imaging pattern of pituitary enlargement. AJNR Am J Neuroradiol. 2007;28(7):1369-1370
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., Zunich 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. Lagrou K., Xhrouet-Heinrichs D., G Massa G., et al. Quality of life and retrospective perception of the effect of growth hormone treatment in adult patients with childhood growth hormone deficiency. J Pediatr Endocrinol Metab. 2001;14(Suppl 5): 12491260
46. Webb S.M. Measurements of quality of life in patients with growth hormone deficiency. J Endocrinol Invest. 2008;31(9 Suppl):52-55
47. Sommer G., Gianinazzi M.E., Kuonen R., et al. Health-Related Quality of Life of Young Adults Treated with Recombinant Human Growth Hormone during Childhood. PLoS One. 2015;10(10):e0140944

48. 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.
49. Нагаева Е.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гипопитуитаризма у детей и подростков. Проблемы эндокринологии. 2013;59(6):27-43
50. 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
51. Kazlauskaitė R., Maghnie M. Pitfalls in the diagnosis of central adrenal insufficiency in 872 children. *Endocr Dev*. 2010;17:96-107
52. Patti G., Guzzeti C., Di Iorgi N., et al. Central adrenal insufficiency in children and adolescents. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(4):425-444.
53. Boehm U., Bouloux P.-M., Mehul T., Dattani M.T., et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism--pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nature Reviews. Endocrinology*. 2015;11(9):547-564
54. Grinspon R.P., Ropelato M.G., Silvia Gottlieb S., et al. Basal follicle-stimulating hormone and peak gonadotropin levels after gonadotropin-releasing hormone infusion show high diagnostic accuracy in boys with suspicion of hypogonadotropic hypogonadism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(6):2811-2818
55. Harrington J., Palmert M. R. Clinical review: Distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available diagnostic tests. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97(9):3056-3067
56. Odink R.J., Schoemaker J., Schoute E., et al. Predictive value of serum follicle-stimulating hormone levels in the differentiation between hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of puberty. *Hormone Research*. 1998;49(6):279-287
57. Sequera A.M., Fideleff H.L., Boquete H.R., et al. Basal ultrasensitive LH assay: a useful tool in the early diagnosis of male pubertal delay? *Journal of pediatric endocrinology and metabolism: JPEM*. 2002;15(5):589-596
58. Varimo T., Miettinen P.J., Käsäkoski J., et al. Congenital hypogonadotropic hypogonadism, functional hypogonadotropism or constitutional delay of growth and puberty? An analysis of a large patient series from a single tertiary center. *Human Reproduction (Oxford, England)*. 2017;32(1):147-153
59. Sun Q.-H., Zheng Yu., Zhang X.-L., et al. Role of gonadotropin-releasing hormone stimulation test in diagnosing gonadotropin deficiency in both males and females with delayed puberty. *Chinese Medical Journal*. 2015;128(18):2439-2443
60. Adan L., Lechevalier P., Couto-Silva A.-C., et al. Plasma inhibin B and antimüllerian hormone concentrations in boys: discriminating between congenital hypogonadotropic hypogonadism and constitutional pubertal delay. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2010;16(11):CR511-517
61. Coutant R., Biette-Demeneix E., Bouvattier C., et al. Baseline inhibin B and anti-Müllerian hormone measurements for diagnosis of hypogonadotropic hypogonadism (HH) in boys with

- delayed puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(12):5225-5232
62. Gao Y., Du Q., Liu L., et al. Serum inhibin B for differentiating between congenital hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of growth and puberty: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2021;72(3):633-643
 63. Bang A.K., Nordkap L., Almstrup K., et al. Dynamic GnRH and hCG testing: establishment of new diagnostic reference levels. *European Journal of Endocrinology*. 2017;176(4):379-391
 64. Smals A.G., Hermus A.R., Boers G.H., et al. Predictive value of luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) bolus testing before and after 36-hour pulsatile LHRH administration in the differential diagnosis of constitutional delay of puberty and male hypogonadotropic hypogonadism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1994;78(3):602–608
 65. Wilson D.A., Hofman P.L., Miles H.L., et al. Evaluation of the buserelin stimulation test in diagnosing gonadotropin deficiency in males with delayed puberty. *The Journal of Pediatrics*. 2006;148(1):89-94
 66. Patti G., Ibba A., Morana G., et al. Central diabetes insipidus in children: Diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(5):101440
 67. Fenske W, Allolio B. Current state and future perspectives in the diagnosis of diabetes insipidus: A clinical review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(10):3426-3437
 68. Gubbi S., Hannah-Shmouni F., Koch C.A., et al. Diagnostic testing for diabetes insipidus. *Endotext* 2000. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537591/#diagn-diabet-insip>.REFERENCES
 69. de Fost M., Oussaada S.M., Endert E., et al. The water deprivation test and a potential role for the arginine vasopressin precursor copeptin to differentiate diabetes insipidus from primary polydipsia. *Endocr. Connect*. *Endocr Connect*, 2015;4(2):86-91
 70. Pedrosa W., Drummond J.B., Soares B.S., et al. A combined outpatient and inpatient overnight water deprivation test is effective and safe in diagnosing patients with polyuria-polydipsia syndrome. *Endocr. Pract*. *Endocr Pract*. 2018;24(11):963-972
 71. Iorgi N.D., Morana G., Napoli F., et al. Management of diabetes insipidus and adipsia in the child. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(3):415-436
 72. Fenske W., Quinkler M., Lorenz D., et al. Copeptin in the differential diagnosis of the polydipsia-polyuria syndrome-revisiting the direct and indirect water deprivation tests. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):1506-1515
 73. Fenske W., Refardt J., Chifu I., et al. A copeptin-based approach in the diagnosis of diabetes insipidus. *N Engl J Med*. 2018;379(5):428-439
 74. Winzeler B., Cesana-Nigro N., Refardt J., et al. Arginine-stimulated copeptin measurements in the differential diagnosis of diabetes insipidus: a prospective diagnostic study. *Lancet*. 2019;394(10198): 587-595
 75. Sailer C.O., Julie Refardt J., Claudine Angela Blum C.A, et al. Validity of different copeptin assays in the differential diagnosis of the polyuria-polydipsia syndrome. *Sci Rep*. 2021;11(1):10104
 76. Bussi res L., Souberbielle J.C., Pinto G., et al. The use of insulin-like growth factor 1 reference values for the diagnosis of growth hormone deficiency in prepubertal children. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;52(6):735-739

77. Ibba A., Corrias F., Guzzetti C., et al. *Endocr Connect.* IGF1 for the diagnosis of growth hormone deficiency in children and adolescents: a reappraisal. 2020;9(11):1095-1102
78. Inoue-Lima T.H., Vasques G.A., Nakaguma M., et al. A bayesian approach to diagnose growth hormone deficiency in children: insulin-like growth factor type 1 is valuable for screening and IGF-binding protein type 3 for confirmation. *Horm Res Paediatr.* 2020;93(3):197-205
79. Inoue-Lima T.H., Vasques G.A., Scalco R.C., et al. IGF-1 assessed by pubertal status has the best positive predictive power for GH deficiency diagnosis in peripubertal children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;32(2):173-179
80. Wang Y., Zhang H., Cao M., et al. Analysis of the value and correlation of IGF-1 with GH and IGFBP-3 in the diagnosis of dwarfism. *Exp Ther Med.* 2019;17(5):3689-3693
81. Ali A., Hashim R., Khan F.A., et al. Evaluation of insulin-like growth factor-1 and insulin like growth factor binding protein-3 in diagnosis of growth hormone deficiency in short-stature children. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2009;21(3):40-45
82. Felício J.S., Janaú L.C., Moraes M.A., et al. Diagnosis of idiopathic GHD in children based on response to rhGH treatment: the importance of GH provocative tests and IGF-1. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;19(10):638
83. Lee N.Y., Kim S.E., Kim S., et al. Effect of body mass index on peak growth hormone level after growth hormone stimulation test in children with short stature. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2021;26(3):192-198
84. Yang A., Cho S.Y., Kwak M.J., et al. Impact of BMI on peak growth hormone responses to provocative tests and therapeutic outcome in children with growth hormone deficiency. *Sci Rep.* 2019;9(1):16181
85. Yackobovitch-Gavan M., Lazar L., Diamant R., et al. Diagnosis of growth hormone deficiency in children: the efficacy of glucagon versus clonidine stimulation test. *Horm Res Paediatr.* 2020;93(7-8):470-476
86. 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
87. 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
88. 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
89. Zadik Z. Sex steroid priming for growth hormone (GH) provocative tests: an endless debate with insufficient solutions. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24(1-2):3-4
90. De Sanctis V., Soliman A.T., Yassin M., et al. Is priming with sex steroids useful for defining patients who will benefit from GH treatment? *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014;11(3):284-287
91. 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

92. 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
93. 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
94. 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
95. 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
96. 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
97. 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
98. 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
99. 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
100. Cavarzere P., Gaudino R., Sandri M., et al. Growth hormone retesting during puberty: a cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(6):559-567
101. 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
102. Greulich W., Pyle I. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. London: Stanford University Press; 1959
103. Tanner J.M., Cameron N., Marshall W.A., et al. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height. (TW 2 method). London: Academic Press; 1983
104. Cavallo F., Mohn A., Francesco Chiarelli F., et al. Evaluation of bone age in children: a mini-review. *Front Pediatr*. 2021;9:580314
105. Prokop-Piotrkowska M., Marszałek-Dziuba K., Moszczyńska E., et al. Traditional and new methods of bone age assessment-an overview. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2021;13(3):251-262
106. Bull R.K., Edwards P.D., Kemp P.M., et al. Bone age assessment: a large scale comparison of the Greulich and Pyle, and Tanner and Whitehouse (TW2) methods. *Arch Dis Child*. 1999;81(2):172-173
107. Alba P., Tsai S., Mitre N. The severity of growth hormone deficiency does not predict the presence or absence of brain magnetic resonance imaging abnormalities - a retrospective review. *Eur Endocrinol*. 2020 Apr;16(1):60-64

108. Hwang J., Jo S.W., Kwon E.B., et al. Prevalence of brain MRI findings in children with nonacquired growth hormone deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Neuroradiology*. 2021;63(7):1121-1133
109. Sharma H., Purwar N., Kumar A., et al. Pituitary hypoplasia is the best MRI predictor of the severity and type of growth hormone deficiency in children with congenital growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021;34(7):851-858
110. Jagtap V.S., Acharya S.V., Sarathi V., et al. Ectopic posterior pituitary and stalk abnormality predicts severity and coexisting hormone deficiencies in patients with congenital growth hormone deficiency. *Pituitary*. 2012;15(2):243-250
111. 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
112. 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
113. 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
114. 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
115. 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
116. 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
117. 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
118. 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
119. Nagaeva E., Shiryayeva T., Peterkova V., Chikulaeva O., Bezlepkina 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
120. 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
121. 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):dgaa089cc

122. 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
123. Bell J., Parker K.I., Swinford Rd., et al. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(1):167-177
124. 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
125. 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
126. 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
127. VEDI A., Neville K., Johnston K., et al. Slipped capital femoral epiphyses after total body irradiation. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(6):1140
128. 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
129. 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-E217
130. 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
131. 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
132. 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
133. Karavitaki N., Warner J.T., Marland A., et al. GH replacement does not increase the risk of recurrence in patients with craniopharyngeal tumor. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64(5):556-560
134. Raman S., Grimberg A., Waguespack S.G., et al. Risk of neoplasia in pediatric patients receiving growth hormone therapy - a report from the pediatric endocrine society drug and therapeutics committee. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(6):2192-2203
135. 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
136. Bertelloni S., Baroncelli G.I., Piernicola Garofalo P., et al. Androgen therapy in hypogonadal adolescent males. *Hormone Research in Paediatrics.* 2010;74(4):292-296
137. Mason K.A., Schoelwer M.J., Rogol A.D. Androgens during infancy, childhood, and adolescence: physiology and use in clinical practice. *Endocrine Reviews.* 2020;41(3):421-456

138. Stancampiano M.R., Lucas-Herald A.K., Gianni Russo G., et al. Testosterone therapy in adolescent boys: the need for a structured approach. *Horm Res in Paediatr.* 2019;92(4):215-228
139. Vogiatzi M., Tursi J.P., Jonathan S Jaffe J.S., et al. Testosterone use in adolescent males: current practice and unmet needs. *J Endocrine Society.* 2020;5(1):bvaa161
140. Bhasin S., Brito J.P., Cunningham G.R., et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(5):1715-1744
141. Coviello A.D., Kaplan B., Lakshman K.M., et al. Effects of graded doses of testosterone on erythropoiesis in healthy young and older men. *Journal Clin Endocrinol and Metab.* 2008;93(3):914-919
142. Ankarberg-Lindgren C. [и др.]. Nocturnal application of transdermal estradiol patches produces levels of estradiol that mimic those seen at the onset of spontaneous puberty in girls. *Journal Clin Endocrinol and Metab.* 2001;7:86:3039–3044
143. Norjavaara E., Ankarberg-Lindgren C., Krström B. Sex steroid replacement therapy in female hypogonadism from childhood to young adulthood. *Endocrine Development.* 2016;29:198–213
144. E. Bertelli , M. DI. Frenna , M. Cappa , et al. Hypogonadism in male and female: which is the best treatment? *Minerva Pediatr (Torino).* 2021;73(6):572-587
145. 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
146. 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
147. 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
148. 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
149. 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
150. Klein K.O., Phillips S.A. Review of hormone replacement therapy in girls and adolescents with hypogonadism. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2019;32(5):460-468
151. Стребкова Н. А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению несахарного диабета у детей и подростков // Проблемы Эндокринологии. – 2014. – Т. 60. – № 1. – С. 64-69.
152. Approach to the Pediatric Patient: Central Diabetes Insipidus / Giuseppa Patti, Flavia Napoli [и др.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 107, Issue 5, May 2022, Pages 1407–1416
153. Congenital hypogonadotropic hypogonadism, functional hypogonadotropism or constitutional delay of growth and puberty? An analysis of a large patient series from a single tertiary center / T. Varimo, P. J. Miettinen, J. Kansakoski [и др.] // Human Reproduction (Oxford, England). - 2017. - Т. 32. - Congenital hypogonadotropic hypogonadism, functional hypogonado-

- tropism or constitutional delay of growth and puberty? - № 1. - С. 147-153
154. Predictive value of luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) bolus testing before and after 36-hour pulsatile LHRH administration in the differential diagnosis of constitutional delay of puberty and male hypogonadotropic hypogonadism / A. G. Smals, A. R. Hermus, G. H. Boers [и др.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. - 1994. - Т. 78. - № 3. - С. 602-608
 155. Boehm U. и др. European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism—pathogenesis, diagnosis and treatment // *Nat. Rev. Endocrinol.* Nature Publishing Group, 2015. Т. 11, № 9. С. 547–564
 156. Mason K. A., Schoelwer M. J., Rogol A. D. Androgens During Infancy, Childhood, and Adolescence: Physiology and Use in Clinical Practice // *Endocr. Rev.* 2020. Т. 41, № 3. С. 421–456.
 157. Young J. и др. Clinical Management of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism // *Endocr. Rev.* 2019. Т. 40, № 2. С. 669–710
 158. Dunkel L., Quinton R. Transition in Endocrinology: Induction of puberty // *Eur. J. Endocrinol.* 2014. Т. 170, № 6. С. R229–R239
 159. Rogol A. D. и др. A multicenter, open-label, observational study of testosterone gel (1%) in the treatment of adolescent boys with klinefelter syndrome or anorchia // *J. Adolesc. Health Off. Publ. Soc. Adolesc. Med.* 2014. Т. 54, № 1. С. 20–25
 160. Contreras M. F. и др. Transdermal testosterone gel for induction and continuation of puberty in adolescent boys with hepatic dysfunction // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab. JPEM.* 2017. Т. 30, № 1. С. 105–109
 161. Swee D. S., Quinton R. Managing congenital hypogonadotrophic hypogonadism: a contemporary approach directed at optimizing fertility and long-term outcomes in males // *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2019. Т. 10. С. 2042018819826889
 162. Stancampiano M. R. и др. Testosterone Therapy in Adolescent Boys: The Need for a Structured Approach // *Horm. Res. Paediatr.* Karger Publishers, 2019. Т. 92, № 4. С. 215–228
 163. Vogiatzi M. и др. Testosterone Use in Adolescent Males: Current Practice and Unmet Needs // *J. Endocr. Soc.* 2020. Т. 5, № 1
 164. Barrio R. и др. Induction of puberty with human chorionic gonadotropin and follicle-stimulating hormone in adolescent males with hypogonadotropic hypogonadism // *Fertil. Steril.* Elsevier, 1999. Т. 71, № 2. С. 244–248
 165. Rohayem J. и др. Testicular growth and spermatogenesis: new goals for pubertal hormone replacement in boys with hypogonadotropic hypogonadism? -a multicentre prospective study of hCG/rFSH treatment outcomes during adolescence // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2017. Т. 86, № 1. С. 75–87
 166. Zacharin M. Pubertal induction in hypogonadism: Current approaches including use of gonadotrophins // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Т. 29, № 3. С. 367–383
 167. M Z. и др. Addition of recombinant follicle-stimulating hormone to human chorionic gonadotropin treatment in adolescents and young adults with hypogonadotropic hypogonadism promotes normal testicular growth and may promote early spermatogenesis // *Fertil. Steril.* Fertil Steril, 2012. Т. 98, № 4.

168. Cangiano B. и др. Predictors of reproductive and non-reproductive outcomes of gonadotropin mediated pubertal induction in male patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism (CHH) // J. Endocrinol. Invest. 2021. Т. 44, № 11. С. 2445–2454.
169. Testicular growth and spermatogenesis: new goals for pubertal hormone replacement in boys with hypogonadotropic hypogonadism? -a multicentre prospective study of hCG/rFSH treatment outcomes during adolescence / J. Rohayem, B. P. Hauffa, M. Zacharin [и др.] // Clinical Endocrinology. - 2017. - Т. 86. - Testicular growth and spermatogenesis. - № 1. - С. 75-87
170. Addition of recombinant follicle-stimulating hormone to human chorionic gonadotropin treatment in adolescents and young adults with hypogonadotropic hypogonadism promotes normal testicular growth and may promote early spermatogenesis / Z. M, S. Ma, N. Vv, D. P. - Text: electronic // Fertility and sterility. - 2012. - Vol. 98. - № 4. - URL: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/22763096/> (date accessed: 13.11.2023)
171. Predictors of reproductive and non-reproductive outcomes of gonadotropin mediated pubertal induction in male patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism (CHH) / Cangiano, G. Goggi, S. Federici [и др.] // Journal of Endocrinological Investigation. - 2021. - Т. 44. - № 11. - С. 2445-2454
172. Ankarberg-Lindgren C. и др. Nocturnal application of transdermal estradiol patches produces levels of estradiol that mimic those seen at the onset of spontaneous puberty in girls // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Т. 86, № 7. С. 3039–3044
173. K. Voutsadaki, M. Matalliotakis, и F. Ladomenou, «Hypogonadism in adolescent girls: treatment and long-term effects», Acta Bio-Medica Atenei Parm., т. 93, вып. 5, с. e2022317, окт. 2022, doi: 10.23750/abm.v93i5.13719.
174. Klein K. O., Phillips S. A. Review of Hormone Replacement Therapy in Girls and Adolescents with Hypogonadism // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2019. Т. 32, № 5. С. 460–468
175. Bertelloni S., Dati E., Baroncelli G. I. Disorders of sex development: hormonal management in adolescence // Gynecol. Endocrinol. Off. J. Int. Soc. Gynecol. Endocrinol. 2008. Т. 24, № 6. С. 339–346.
176. Справочник детского эндокринолога», 3-е издание, И.И. Дедов, В.А. Петеркова Москва, Издательство, «Литерра», 2020, 496 стр.
177. Практическая эндокринология: методы обследования, лабораторные тесты и функциональные пробы: учебное пособие. главные редакторы: И.И. Дедов, Н.Г. Мокрышева, 2023, Москва, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, 96 стр.

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 им. академика И.И.Дедова» Минздрава России, заведующая кафедрой детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И.Дедова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист эндокринолог Минздрава России.

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

АВТОРЫ ТЕКСТА:

Нагаева Елена Витальевна – доктор медицинских наук, заведующая отделением тиреоидологии, репродуктивного и соматического развития Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И.Дедова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И.Дедова» Минздрава России, доцент кафедры детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного ПО ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России.

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

Панкратова Мария Станиславовна - кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И.Дедова» Минздрава России, доцент кафедры детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного ПО ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России.

Чугунов Игорь Сергеевич - заведующий детским отделением опухолей эндокринной системы Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И.Дедова» Минздрава России, кандидат медицинских наук.

ЭКСПЕРТЫ:

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.

Княев 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.

Колодкина Анна Александровна - заведующая отделением наследственных заболеваний и эндокринопатий раннего возраста Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И.Дедова» Минздрава России, кандидат медицинских наук.

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.

Петрайкина Елена Ефимовна - доктор медицинских наук, директор Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог г. Москвы, главный внештатный специалист детский эндокринолог Центрального ФО.

Самсонова Любовь Николаевна - доктор медицинских наук, заведующая кафедрой детской эндокринологии ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России.

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.

Тюльпаков Анатолий Николаевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой генетики эндокринных болезней ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России, врач детский эндокринолог Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России.

Чиклаева Ольга Александровна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения тиреоидологии, соматического и репродуктивного развития Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И.Дедова» Минздрава России, доцент кафедры детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России.

Конфликт интересов: авторы клинических рекомендаций декларируют отсутствие конфликта интересов. Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму

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 2024 г. Эксперты в составе группы выполнили обзор этих данных и отдельных статей с максимальным уровнем доказательности.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-детские эндокринологи;
2. Врачи-педиатры;
3. Врачи—эндокринологи;
4. Врачи общей практики (семейный врач);
5. Врачи-неонатологи;
6. Врачи—онкологи;
7. Врачи—нейрохирурги.

Таблица 10. 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

Таблица 11. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных)

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

Таблица 12. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных)

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, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

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

1. Постановление Правительства РФ от 26.11.2018 №1416 (ред. от 15.02.2023) "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, апластической анемией неуточненной, наследственным дефицитом факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта - Прауэра), лиц после трансплантации органов и (или) тканей, а также о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации" (вместе с "Правилами 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, апластической анемией неуточненной, наследственным дефицитом факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта - Прауэра), лиц после трансплантации органов и (или) тканей", "Правилами ведения федерального регистра 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, апластической анемией неуточненной, наследственным дефицитом факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта - Прауэра), лиц после трансплантации органов и (или) тканей").
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 октября 2024 г. № 583н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "детская эндокринология".

Таблица 1. 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>GH1</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>GH1</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>GH1</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.	—	—	+

Таблица 2. 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>) [11, 12]	СТГ / Прл / ТТГ	гипоплазия аденогипофиза / норма	—	+
<i>PROP1</i> [13-15]	СТГ / Прл / ТТГ / ЛГ, ФСГ редко - АКТГ	гипоплазия аденогипофиза / норма/ гиперплазия аденогипофиза	—	+
<i>HESX1</i> [16]	СТГ /ТТГ/ АКТГ /редко –Прл, ЛГ, ФСГ, вазопрессин (возможен изолированный СТГ-дефицит)	гипоплазия аденогипофиза	Септооптическая дисплазия	+
<i>OTX2</i>	СТГ / Прл / ТТГ / ЛГ, ФСГ / АКТГ редко - вазопрессин (возможен 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 / АКТГ/ редко - ЛГ, ФСГ	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	+

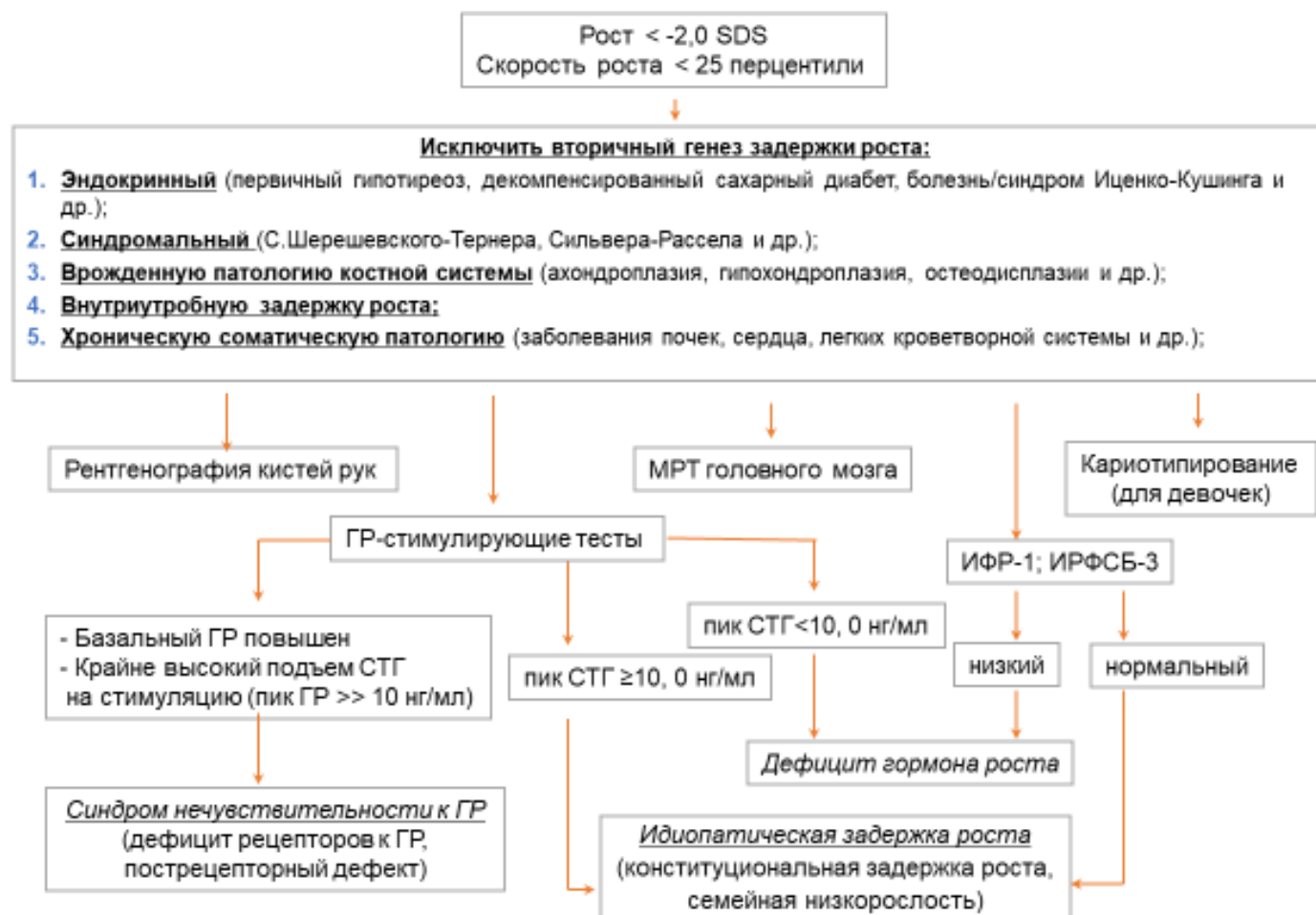
Таблица 3. Средние соотношения «верхний сегмент/нижний сегмент» в норме (Kaplan S., 1989 г.)

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 оценке пропорциональности телосложения у детей со значительным отставанием костного созревания рекомендуется ориентироваться на «костный возраст» ребенка.

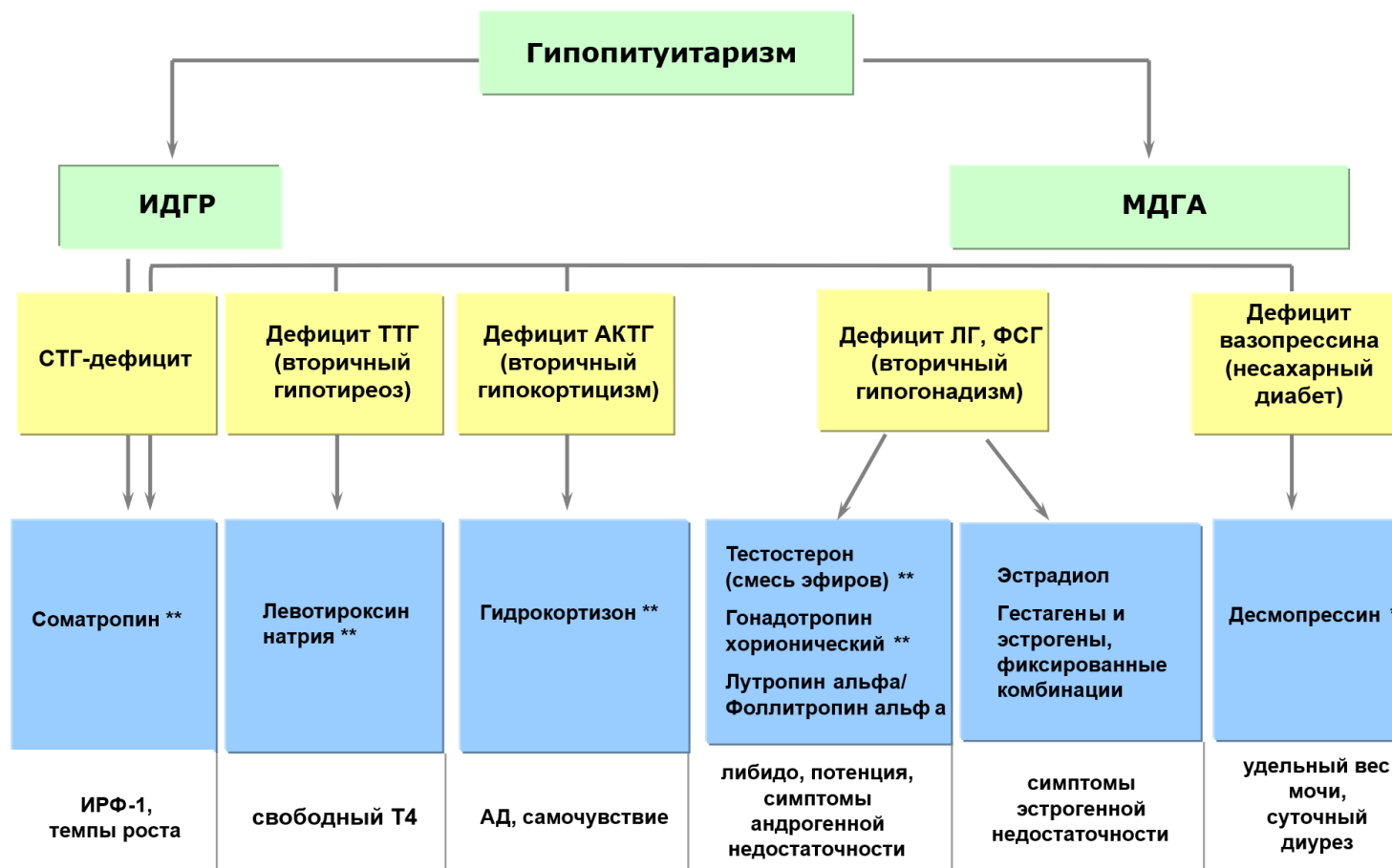
Приложение Б. Алгоритмы действия врача.

1. Алгоритм диагностики Соматотропной недостаточности



2. Алгоритм заместительной гормональной терапии при гипопитуитаризме

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

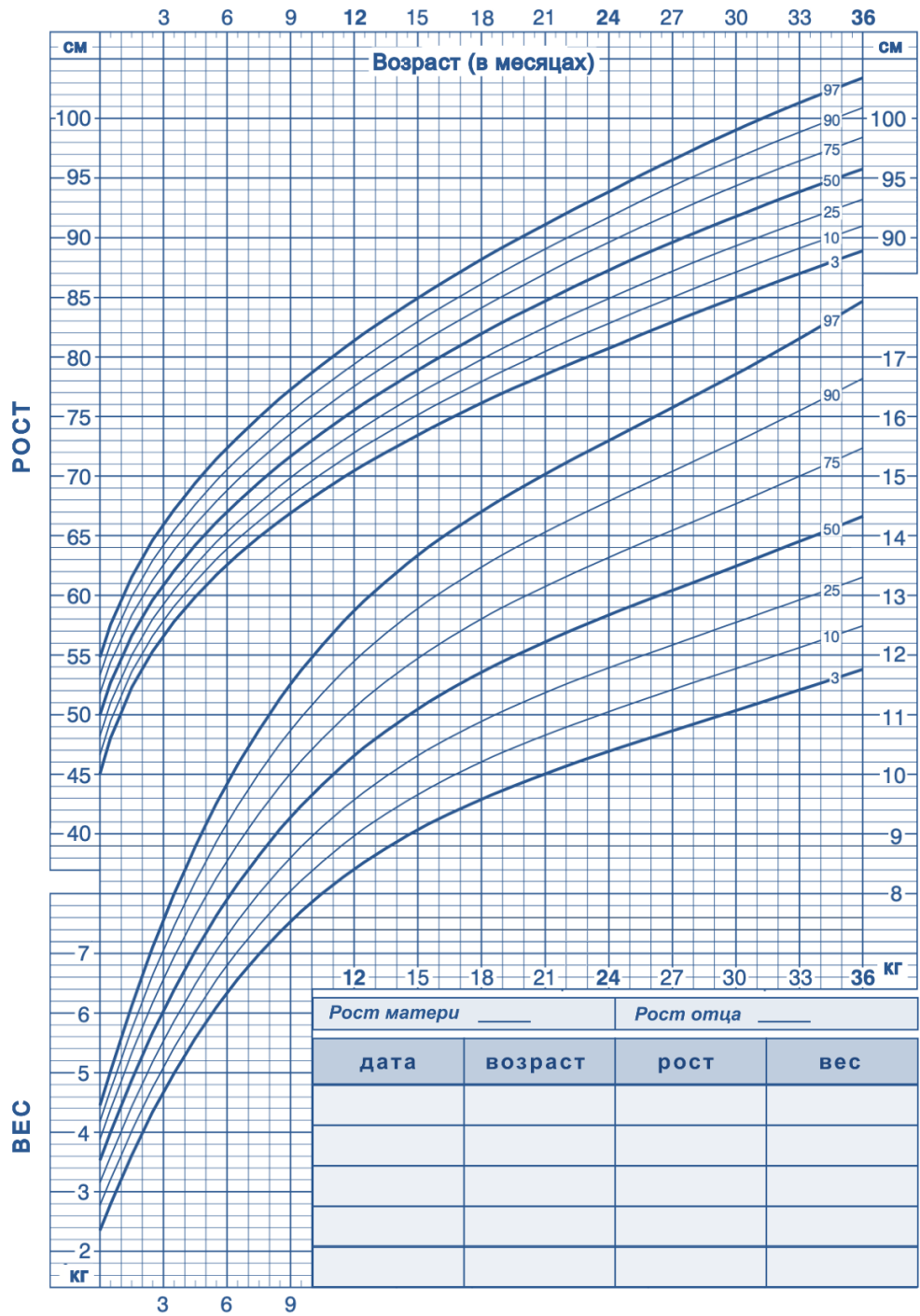
Приложение Г1.

Название: Перцентильные кривые роста и массы тела.

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

Тип: шкала оценки.

Назначение: оценка физического развития детей и подростков.



Published May 30, 2000 (modified 4/20/01).
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>

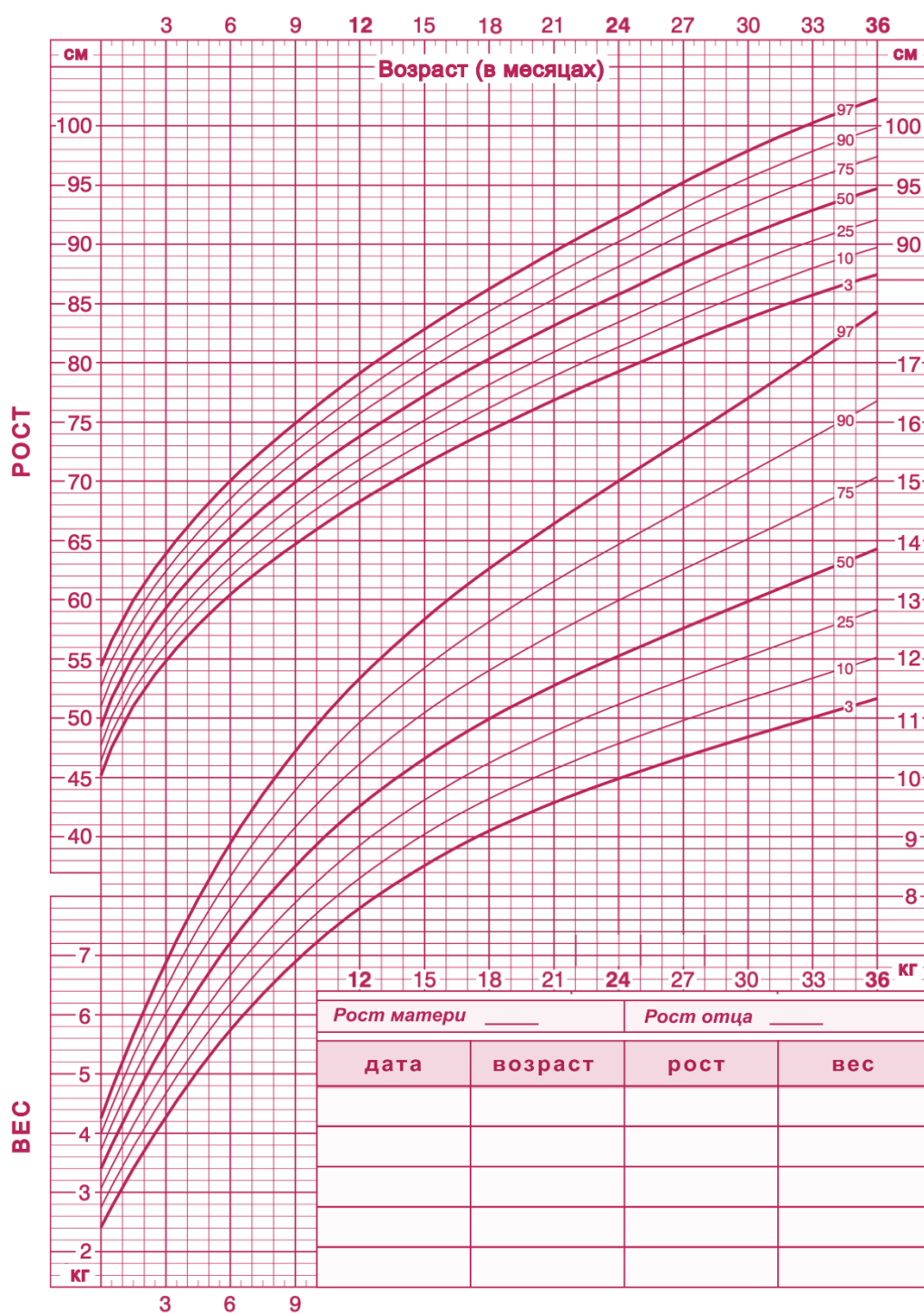


Рисунок 1. Перцентильные кривые роста и массы тела (мальчики, 0-36 месяцев)

Девочки: от рождения до 36 месяцев
Перцентильные таблицы: рост/возраст и вес/возраст

Ф.И.О. _____

Номер карты _____



Published May 30, 2000 (modified 4/20/01).
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>



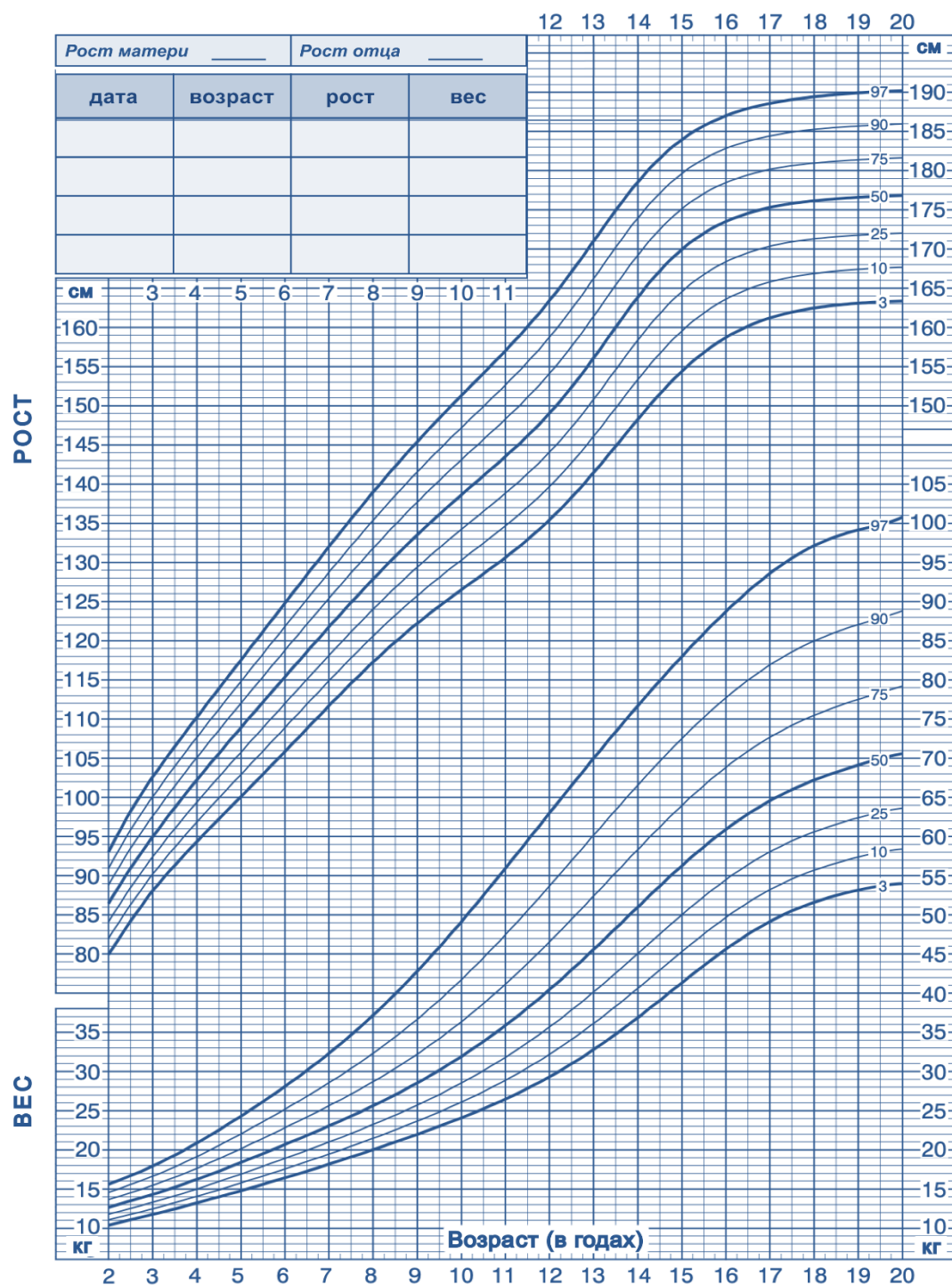
Рисунок 2. Перцентильные кривые роста и массы тела (девочки, 0-36 месяцев)

Мальчики: от 2 до 20 лет

Перцентильные таблицы: рост/возраст и вес/возраст

Ф.И.О. _____

Номер карты _____



Published May 30, 2000 (modified 4/20/01).

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>



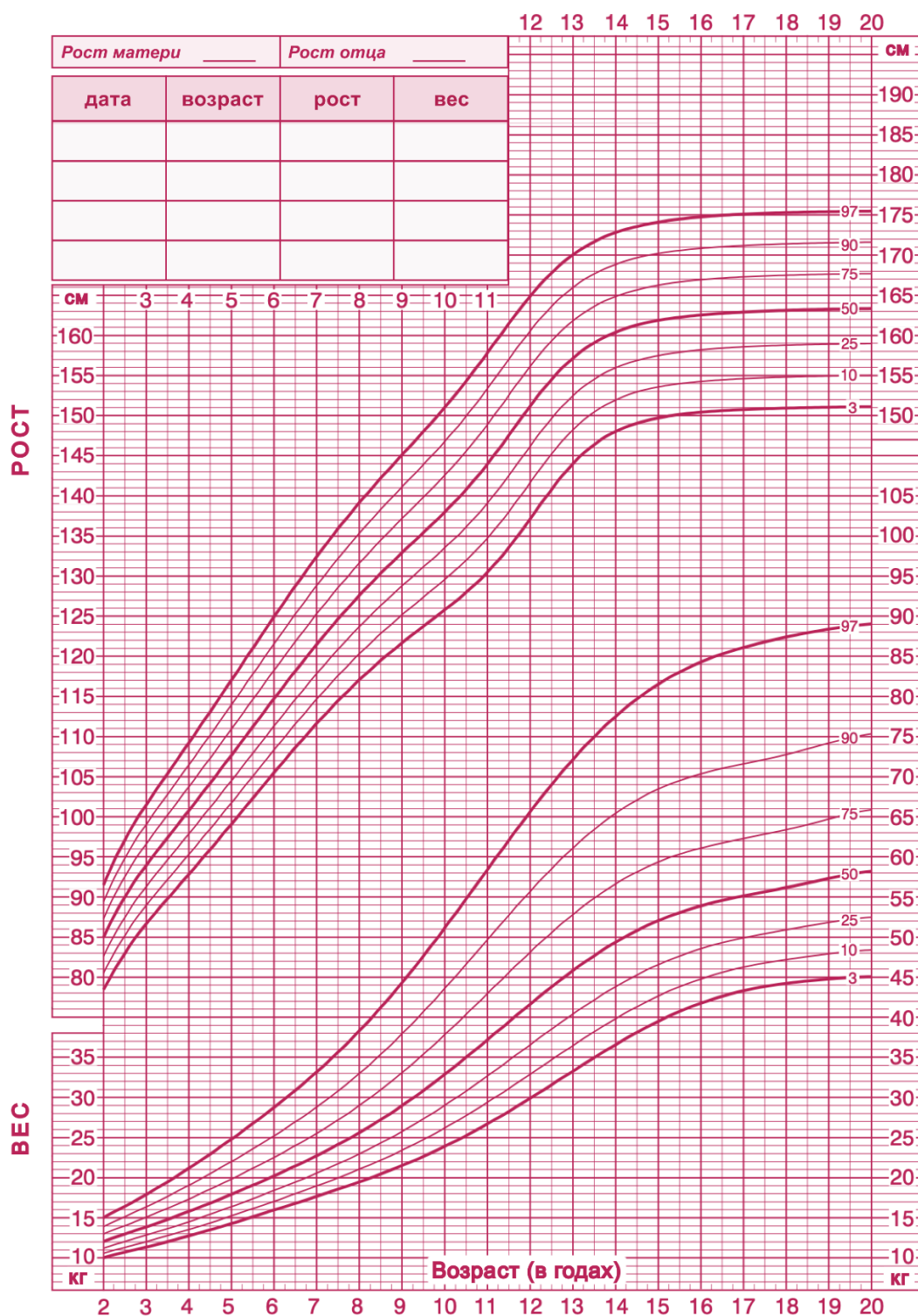
Рисунок 3. Перцентильные кривые роста и массы тела (мальчики, 2-20 лет)

Девочки: от 2 до 20 лет

Перцентильные таблицы: рост/возраст и вес/возраст

Ф.И.О. _____

Номер карты _____



Published May 30, 2000 (modified 4/20/01).

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 4. Перцентильные кривые роста и массы тела (девочки, 2-20 лет)