



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

# Гипогонадизм у детей и подростков

МКБ 10: **E23.0/E29.1**

Возрастная категория: **дети**

ID: **KP152**

Год утверждения: **2016 (пересмотр каждые 5 лет)**

Профессиональные ассоциации:

- **Российская ассоциация эндокринологов**

Оглавление	
Ключевые слова.....	3
Список сокращений .....	4
Термины и определения .....	5
1. Краткая информация .....	6
2. Диагностика .....	9
3. Лечение .....	16
4. Реабилитация .....	18
5. Профилактика .....	18
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания .....	18
Критерии оценки качества медицинской помощи .....	18
Список литературы .....	19
Приложение А1. Состав рабочей группы .....	20
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	20
Приложение А3. Связанные документы .....	22
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента .....	22
Приложение В. Информация для пациентов .....	22
Приложение Г .....	23

**Ключевые слова**

Вторичные половые признаки

Гипогонадизм

Гипоплазия яичек

Гипогонадотропный гипогонадизм

Гипергонадотропный гипогонадизм

Гипопитуитаризм

Дефицит Лютеинизирующего гормона

Дефицит Фолликулстимулирующего гормона

Задержка полового развития

Снижение тестостерона

Гонадотропин-рилизинг гормон

Шкала Таннера

## **Список сокращений**

АМГ - Анти-мюллеровый гормон

Г-гипогонадизм

ГГГ ось – гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось

ГтРГ – гонадотропин-рилизинг гормон

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КЗРП – конституциональная задержка роста и полового развития

КВ - костный возраст

ЛГ - лютеинизирующий гормон

ФСГ – фолликулстимулирующий гормон

Э2 – эстрадиол

## **Термины и определения**

**Врожденный гипогонадизм** – состояние, обусловленное причинами, произошедшими до рождения ребенка

**Задержка пубертата** – отсутствие вторичных половых признаков у детей, достигших верхней границы нормы срока начала полового созревания, 14 лет для мальчиков и 13 лет для девочек

**Приобретенный гипогонадизм** - состояние, обусловленное причинами, произошедшими после рождения ребенка под влиянием внешних факторов

**Гипергонадотропный гипогонадизм** – состояние, обусловленное дефицитом половых гормонов, вследствие первичного поражения гонад

Гипогонадотропный гипогонадизм - состояние, обусловленное снижением выработки гонадотропных гормонов при интактных гонадах.

**Транзиторный гипогонадизм** - временное состояние, обусловленное снижением продукции гонадотропинов или половых стероидов вследствие воздействия негативных факторов, при устранении которых продукция гормонов восстанавливается.

**Стимуляционные пробы с ГтРГ** - проводятся с целью стимуляции выброса гонадотропинов

## **1. Краткая информация**

### **1.1. Определение**

**Гипогонадизм (Г)** - патологическое состояние, обусловленное снижением продукции половых гормонов в яичках у лиц мужского пола и в яичниках у лиц женского пола или резистентностью к половым гормонам органов – мишеней.

Говоря о подростках, гипогонадизмом называют отсутствие появления вторичных половых признаков у девочек после 13 лет, у мальчиков после 14 лет

### **1.2 Этиология, патогенез**

Клиническая картина гипогонадизма вариабельна и зависит от многих факторов: возраста возникновения гипогонадизма, причин, приведших к развитию гипогонадизма, возраста обращения пациента. Диагностика гипогонадизма в детском возрасте затруднена, вследствие физиологически обусловленной низкой продукцией половых гормонов у детей, Исключением являются случаи, где Г сочетается с задержкой роста или другими эндокринными нарушениями.

Гипогонадизм – полиэтиологическое состояние. Оно может обусловлено как врожденными нарушениями, так и приобретенными причинами ( см.классификацию)

Наиболее частой причиной врожденного гипергонадотропного гипогонадизма, как у мужчин, так и у женщин, являются хромосомные аномалии, приводящие к нарушению закладки гонад и развитию их дисгенезии.

Врожденный гипогонадотропный гипогонадизм обусловлен нарушением закладки, развития гонадотрофов в случае изолированных форм, или двух и более других гормон-продуцирующих клеток аденогипофиза (тиреотрофов, соматотрофов, кортикотрофов, лактотрофов), в случаях выпадение двух и более тропных гормонов. Наиболее частой причиной дефицита всех тропных гормонов является дефект PROP 1 гена. Основной причиной развития приобретенного гипогонадотропного гипогонадизма являются оперативные вмешательства на гипоталамо-гипофизарную область, травмы головного мозга, облучение на область гипофиза.

### **1.3. Эпидемиология**

Среди женщин частота встречаемости синдрома Шерешевского-Тернера, обусловленного отсутствием/аномалией X хромосомы, колеблется от 1:2000 до 1:5000 новорожденных девочек. Среди мужчин, частота синдрома Клайнфельтера, обусловленного наличием дополнительной одной и более X хромосомы у лиц мужского пола, колеблется от 1:300 до 1:600 новорожденных мальчиков. Другие формы врожденного первичного гипогонадизма, такие как дефекты ферментов, участвующих в биосинтеза стероидных гормонов и

резистентность к гонадотропинам встречаются крайне редко. В основном эти формы диагностируются в семьях с близкородственным браком или изолятах, т.к. большинство форм имеет аутосомно-рецессивный характер наследования.

Распространенность врожденных форм гипогонадотропного гипогонадизма колеблется от 1: 8000-10000 новорожденных с изолированными формами, до 1: 4.000-10.000 новорожденных, при сочетанном дефиците других тропных гормонов, в зависимости от популяции. Частота встречаемости гипогонадотропного гипогонадизма среди мужчин в 5 раз выше чем у женщин.

В последние десятилетия, в связи с улучшением качества лечения и прогнозом выживаемости пациентов с онкологическими заболеваниями, отмечается увеличение частоты приобретенных форм как первичного, так и вторичного гипогонадизма среди пациентов с онкологическими заболеваниями в анамнезе. Это обусловлено использованием химиопрепаратов, обладающих токсическим воздействием как на герменативные клетки, так и на клетки гипофиза, применением лучевой терапии на область гонад, головы или тотальным облучением всего тела.

Реже встречается нормогонадотропный гипогонадизм, который характеризуется низкой продукцией половых стероидов при нормальном уровне гонадотропинов. Предполагают, что в его основе лежат смешанные нарушения в репродуктивной системе.

Транзиторный (симптоматический) гипогонадизм. - возникает на фоне тяжелой соматической патологии (при ряде заболеваний эндокринной системы – с. Иценко-Кушинга, тиреотоксикоз, пролактинома, соматотропинома, нервная анорексия и т.д.), нарушениях функции печени или почек или под действием препаратов (ятрогенный гипогонадизм).

#### **1.4. Кодирование по МКБ-10**

E23.0 - Гипопитуитаризм

E29.1 - Гипофункция яичек

#### **1.5. Классификация**

В зависимости от уровня поражения и время возникновения гипогонадизм разделяют на:

**Первичный гипогонадизм** (гипергонадотропный) - обусловлен первичным поражением гонад

1. Врожденные формы:

- А. Хромосомные аномалии . приводящие к дисгенезии гонад (с.Тернера, с.Клайнфельтера, XX дисгенезия гонад, ХУ дисгенезия гонад, различные формы мозаицизма)
- В. Дефекты ферментов, участвующих в биосинтезе стероидных гормонов: липоидная гиперплазия коры надпочечников, дефект 17-а-гидроксилазы, дефект 17  $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы III типа, дефект 17,20- лиазы
- С. Резистентность к гонадотропинам: гипоплазия клеток Лейдига ( нечувствительность к лютеинизирующему гормону (ЛГ) у мужчин), нечувствительность к фолликулостимулирующему гормону (ФСГ) у женщин, псевдогипопаратиреоз тип 1А (резистентность к ЛГ, ФСГ , вследствие мутации в гене GNAS)

## 2. Приобретенные формы (вследствие повреждения или дисфункции гонад):

- перекрут яичек,
- синдром регрессии яичек,
- анорхизм,
- орхит,
- преждевременное истощение яичников,
- травма,
- операции,
- лучевая терапия,
- химиотерапия,
- аутоиммунные заболевания,
- инфекции, передаваемое половым путем
- прием токсических препаратов ( наркотики, алкоголь и т.д.)
- прием медикаментов, блокирующих биосинтез половых гормонов (блокаторы стероидогенеза, блокаторы ароматазы и т.д.)

**Вторичный гипогонадизм** (гипогонадотропный)- обусловлен нарушениями гипоталамо-гипофизарной системы, приводящими к снижению секреции гипоталамических и/или гипофизарных гормонов, стимулирующих работу гонад.

### 1.Врожденные формы:

- А. Изолированные формы: с.Кальманна с аносмии/ без аносмии,
- В. **В составе дефицита других гипофизарных гормонов:** дефект PROP-1, с.фертильных евнухов, с.Паскуалинни.

**При синдромальных патологиях:** с.Прадера-Вилли, с. Барде-Бидля, с. Лоренса- Муна, Синдром Рода, Синдром Мэдока

Мозжечковые атаксии с гипогонадизмом

(Атаксия Фридрейха, синдром Маринеско—Шегрена, синдром Луи— Барр, синдром Буше—Нойхаузера, атаксия Холмса, синдром Оливера— МакФарлана)

Гипоплазия надпочечников в сочетании с гипогонадизмом (дефект DAX-1 гена)

### 2.Приобретенные формы (повреждение гипоталамо-гипофизарной области):



- травма,
- операции,
- лучевая терапия,
- химиотерапия,
- аутоиммунные заболевания,
- прием больших доз или длительное время опиоидов, половых гормонов
- прием психотропных препаратов

**Транзиторный (симптоматический) гипогонадизм:**

Конституциональная задержка роста и полового развития

Как осложнение, на фоне неблагоприятных эндогенных или экзогенных факторов.

## **2. Диагностика**

### **2.1. Жалобы и анамнез**

Основные жалобы: отсутствия появления вторичных половых признаков у девочек в возрасте старше 13 лет, у мальчиков в возрасте старше 14 лет.

Симптомы гипогонадизма зависят не только от степени недостаточности половых гормонов, но и сроков возникновения их дефицита: внутриутробные, допубертатные и постпубертатные.

В большинстве случаев в допубертатном периоде пациенты женского пола не предъявляют никаких жалоб, пациентов мужского пола может беспокоить недоразвитие наружных половых органов, крипторхизм. С достижением крайнего срока физиологического начала полового созревания пациентов (13 лет у девочек, и 14 лет у мальчиков) беспокоит отсутствие развития вторичных половых признаков: отсутствие или скудное оволосение на лобке, отсутствие развития молочных желез у девочек, отсутствие увеличения объема яичек и наружных половых органов у мальчиков.

Сбор анамнеза при подозрении на гипогонадизм включает: выяснение этнической принадлежности, степени родства родителей, сроков начала полового развития у ближайших родственников, наличие подобных жалоб у родственников, выяснение особенностей неонатального периода (травмы, крипторхизм, микропенис), текущей или проводимой ранее химиотерапии, лекарственной терапии, перенесенных ранее заболеваний, сопутствующих эндокринных и системных заболеваниях, хронической патологии печени, почек, органов половой системы, травмах или облучении головы, половых органов, хирургических вмешательствах в гипоталамо-гипофизарной области и в области половых органов.

### **2.2. Физикальное обследование**

**Общий осмотр:** оценка общего физического состояния, оценка состояния кожи – тургор, дряблость, наличие стрий, пигментаций, наличие стигм дисэмбриогенеза. Проведение антропометрических исследований – измерение роста, пропорций тела (включает измерение длины конечностей, верхнего сегмента, размаха рук). Оценка степени развития подкожно-жировой клетчатки, характер распределения, оценка развития мышечной массы. Оценка полового созревания производится по шкале Таннер (таблица 1).

Таблица 1. Оценка полового развития по шкале Таннер у мальчиков.

Стадия	Размер яичек, признаки	Рост волос на лобке, признаки
I	Преппубертатная длина яичек менее 2,5 см	Преппубертатный; отсутствие волос
II	Яичко больше 2,5 см в длину. Мошонка тонкая и красноватая.	Редкий рост слегка пигментированных и слегка вьющихся волос, в основном у корня полового члена.
III	Рост полового члена в длину и ширину и дальнейший рост яичек	Более толстые, вьющиеся волосы, распространяющиеся на лобок
IV	Дальнейшее увеличение полового члена, яички большие, пигментация мошонки	Взрослый тип оволосения, не распространяющийся на медиальную поверхность бедер
V	Половые органы взрослого по размеру и форме	Оволосение взрослого типа, распространяющиеся на медиальную поверхность бедер

Важным является осмотр наружных половых органов пациента: у мальчиков - наличие гипоспадии и степень ее выраженности (головчатая, стволовая, промежностная гипоспадии чаще встречаются при дефектах стероидогенеза и резистентности к тестостерону, отсутствует при центральных формах гипогонадизма), Оценка состояния, размера и положения яичек относительно мошонки ( в мошонке, у входа в мошонку, в паховом канале, не пальпируются) : объем яичек измеряется с помощью орхидометра Прадера: препубертатные яички: 2-4 мл или 2 см в длину, перипубертатные яички более 4 мл., и более 2 см в длину, размер яичек у половозрелого мужчины 20-30 мл., или 4,5-6,5 см в длину, 2,8-3,3 см в ширину.

Увеличение размера яичек является основным маркером начала полового созревания у мальчиков (AI). Т.к. До 85% ткань яичка представлена герменогенным клетками, при G. яички будут уменьшены в размерах. Крипторхизм может являться одним из проявлений гипогонадизма.

У девочек признаками начала полового созревания является увеличение молочных желез (AI), степень развития которых оценивается по шкале Таннер. (таблица 2)

Таблица 2. Оценка полового развития по шкале Таннер у девочек.

Стадия	Развитие грудных желез, признаки	Рост волос на лобке, признаки
I	Пременоarcheальное; увеличение только соска	Пременоarcheальное, отсутствие волос
II	Уплотнение грудных желез заметно или пальпируется; увеличение ареол	Редкие волосы, длинные, прямые или слегка вьющиеся, минимум пигментированных волос, в основном на половых губах
III	Дальнейшее увеличение грудных желез и ареол без выделения их контуров	Более темные и грубые волосы, распространяющиеся по лобку
IV	Выступление ареолы и соска над грудной железой	Густые, взрослого типа волосы, не распространяющиеся на медиальную поверхность бедер
V	Взрослые контуры грудной железы с выступанием только соска	Волосы взрослого типа, распространяющиеся в форме классического треугольника

**Появление аксиллярного и лобкового оволосения**, без увеличения молочных желез у девочек и роста объема яичек у мальчиков не является маркером начала истинного полового созревания (VI). Т.к. являются признаками продукции андрогенов в основном адrenaлового происхождения. Чаще увеличение продукции адrenaловых андрогенов по срокам совпадает с началом полового созревания, однако до 20-30% детей могут иметь раннее начало (с 6-7 летнего возраста) повышение синтеза андрогенов надпочечников без активации ГГТ оси.

### 2.3. Лабораторная диагностика

- Большинство Российских экспертов не рекомендуют рутинное исследование гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (ГГТ-ось) для исключения Г в допубертатном возрасте (после 5-6 мес. жизни у мальчиков и после 1-1,5 лет жизни у девочек и до периода полового созревания (8 лет у девочек и 9 лет у мальчиков))

#### **Уровень убедительность рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 4.**

**Комментарий:** В этот период наступает так называемая «Ювенильная пауза» или «физиологический гипогонадизм», когда уровень гормонов ГГТ оси имеет низко-нулевые значения. Исключением являются некоторые формы гипергонадотропного гипогонадизма (с. Тернера, с. Клайнфельтера и т.д.), при которых не всегда происходит физиологического снижение гонадотропинов до допубертатных значений.

- Гормоны крови: все гормональные исследования рекомендовано проводить в утренние часы, для исключения влияния суточных колебаний уровня гормонов в крови

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарии:** *Гипофизарные гормоны ЛГ, ФСГ секретируются в пульсирующем режиме 1 раз в 60-90 мин., при чем ФСГ циркулирует в крови дольше, чем ЛГ, поэтому однократное измерения ЛГ, ФСГ не всегда отражает истинную картину состояния гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.*

- При исследовании гормонального спектра половых гормонов рекомендуется использовать референсные нормативы для обследуемой возрастной группы, в лаборатории, имеющей достаточную чувствительность приборов, для определения низких значений гормонов у детей.

**Уровень убедительность рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 4.**

*Спектр исследуемых анализов определяется возрастом на момент обследования пациента:*

- в период минипубертата у новорожденных мальчиков до 5 мес. жизни рекомендовано исследовать уровень ЛГ, ФСГ, тестостерона, анти-мюллерового гормона (АМГ)

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

- в период минипубертата у новорожденных девочек до 1-1,5 лет жизни рекомендовано исследовать уровень ЛГ, ФСГ, эстрадиола (Э2)

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарии:** *В этот период уровень стероидных и гипофизарных гормонов у мальчиков определяется в пределах нормально-низких значений норм для подростков, у девочек уровень гонадотропинов достаточно высокий. При выявлении низких значений стероидных и гонадотропных гормонов в данной возрастной группе позволяет заподозрить гипогонадотропный гипогонадизм (VIII), при выявлении высоких значений гонадотропинов, при низких значениях половых стероидов Гипергонадотропный гипогонадизм (VII).*

*Исследование АМГ, как маркера наличие нормально функционирующей тестикулярной ткани, в период минипубертата показано у мальчиков с подозрением на анорхизм, крипторхизм (VIII).*

- В период полового созревания, который у девочек начинается в возрастном промежутке от 8-ми до 13 лет и у мальчиков от 9-ти лет до 14 лет, при отсутствии каких-либо показаний (травмы половых органов, стигмы дисэмбриогенеза, сопутствующая эндокринная патология, химиотерапия, крипторхизм) рутинное исследование гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси так же не рекомендовано, т.к. начало полового созревания и скорость его развития варьирует значительно среди подростков.

**Уровень убедительность рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 4.**

**Комментарии:** *Необоснованное исследование гормонов в данной возрастной промежуток, может привести к неправильной интерпретации результатов и необоснованному расширенному обследованию ребенка (проведение стимуляционных проб, частый динамический контроль показателей крови и т.д.)*

- При наличии показаний - травмы половых органов, стигмы дисэмбриогенеза, сопутствующая эндокринная патология, химиотерапия, крипторхизм, необоснованный набор веса, гинекомастия у мальчиков, в этот период рекомендовано исследование гормонов ГГГ оси с целью исключения гипергонадотропного гипогонадизма., характеризующего значительным повышением гонадотропинов: ЛГ и ФСГ, при низких значениях стероидных половых гормонов

**Уровень убедительность рекомендаций В. Уровень достоверности доказательств 3.**

**Комментарии:** *Гипогонадотропный гипогонадизм в данной возрастной категории установить невозможно, вследствие физиологической разницы в начале полового созревания у детей.*

- При достижении 13 лет у девочек и 14 лет у мальчиков и отсутствии появления признаков начала полового развития рекомендуется исследование уровня ЛГ, ФСГ, Э2 (девочки), тестостерона (мальчики) пролактина, тиреотропного гормона, свободного Т4.

**Уровень убедительность рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 4.**

- У пациентов с патологическим ожирением и низким ростом показано так же исследование уровня кортизола и АКТГ крови, исследование суточной мочи на свободный кортизол для исключения гиперкортизолизма, как причины ЗПР.

**Уровень убедительность рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 4.**

- У пациентов с низким ростом рекомендовано так же исследование Соматомедина С, для исключения СТГ-дефицита

**Уровень убедительность рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 4.**

- Проведение кариотипирование показано: при выявлении гипоплазии яичек, отсутствии яичек в мошонке и паховых каналах у мальчиков, наличие стигм дисэмбриогенеза у лиц обоих полов и при сочетании низкорослости и ЗПР у девочек. А также всем пациентам с первичным гипогонадизмом, при отсутствии отягощенного анамнеза (травмы, операции, облучение и т.д.)

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

- **Российские эксперты рекомендуют проведение стимуляционных проб** для оценки состояния гипоталамо-гипофизарной оси после 13 лет у девочек и 14 лет у мальчиков, при низких базальных значениях гипофизарных и половых гормонов и

отсутствии признаков начала полового созревания. В настоящее время проводятся следующие исследования:

#### **Уровень убедительность рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 4.**

##### **Комментарии: Стимуляционная проба с Гонадотропин-рилизинг гормоном (ГнРГ)**

**Методика проведения:** определение базальных уровней ЛГ, ФСГ, введение аналога ЛГ-РГ короткого действия, с последующим исследованием гонадотропинов, ЛГ, ФСГ через 1 час и 4 часа после введения,

**Используемые препараты:** Диферелин п/к 100 мкг (AI), Бусерелин интраназально 100-300 мкг (BII)

**Интерпретация:** подъем ЛГ выше 10 мЕд/л позволяет исключить вторичный гипогонадизм (AI). **Примечание:** при конституциональной задержке пубертата, при костном возрасте менее 13 лет у девочек и 14 лет у мальчиков отрицательная проба с аналогами ЛГ-РГ, требует повторного проведения пробы через 1-2 года (BII).

**Тест с Хорионическим гонадотропином человеческим** — проводится у мальчиков, с целью оценки функционального состояния яичек. В настоящее время существует несколько протоколов. В нашей стране используется 3-х дневный тест с введением в/м 1500ЕД ХГ с последующим исследованием уровня тестостерона через 24-48 часов после последней инъекции. **Интерпретация:** у детей – подъем абсолютного значения тестостерона более 3,5 нмоль/л позволяет исключить наличие первичного гипогонадизма (BII).

**Показания к проведению пробы:** подозрение на первичный гипогонадизм, при низких показателях ЛГ, ФСГ.

**Тест с антагонистами ЛГ-РГ** — с кломифеном (в подростковой практике используется редко), 100 мг. Кломифена в течение 7 дней. **Интерпретация:** Подъем ЛГ, ФСГ на 20-50% после отмены препарата свидетельствует об интактности ГГ оси (BII).

**Показания:** подозрение на вторичный гипогонадизм

**Тест с прогестероном (у девочек)** Ежедневно в течение 6 дней микронизированный прогестерон 100-200 мг или синтетические гестагены — 6 дней по 10-20 мг.

**Интерпретация:** появление кровянистых выделений через 3-7 дней после приема свидетельствует об удовлетворительной насыщенности организма эстрогенами.

- Для исследования репродуктивной функции у мужчин старше 18 лет рекомендуется проводить анализ спермы (спермограмму)

#### **Уровень убедительность рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 4.**

**Комментарии:** Исследование эякулята характеризует состояние репродуктивной функции тестикулов. Нормальный эякулят свидетельствует о достаточном уровне половых гормонов в организме пациента. Это самый простой и доступный метод, позволяющий косвенно судить о гормональном статусе половой системы у мужчин.

#### 2.4. Инструментальная диагностика

**Ультразвуковое исследование органов малого таза у девочек (таблица 3) и органов мошонки и простаты у мальчиков** — простой, доступный метод оценки развития гонад, исключения наличия патологических образований и контроля полового созревания. (АII).

Таблица 3. Размеры матки и яичников в зависимости от стадии пубертата по Таннеру.

Стадия	Объем матки (мл)	Объем яичника (мл)
I	0,5-1,5	0,2-0,9
II	1,5-3,0	0,9-1,5
III	3,0-10,0	1,5-2,5
IV	10,0-30,0	2,5-3,0
V	30,0-80,0	3,0-10,0

- Рекомендовано проведение оценка костного возраста (КВ) - с помощью рентгенологического метода.

#### **Уровень убедительность рекомендаций А. Уровень достоверности доказательств 1.**

**Комментарии:** КВ определяется путем сопоставления результатов изучения рентгенограмм кистей (выявление фаз и стадий остеогенеза) с соответствующими нормативами. Как правило, увеличение тестикулов в объеме у мальчиков или молочных желез у девочек (первый признак пубертата) соответствует костному возрасту 13,5-14 лет или 10-11 лет соответственно, а пубертатный скачок роста происходит при костном возрасте 14 лет у мальчиков и 12 лет у девочек. После активации функции гонад наступает синостоз эпифиза с метафизом в I пястной кости.

При определении костного возраста следует учитывать и другие признаки нарушения остеогенеза (асимметрия окостенения, нарушение последовательности остеогенеза и др.) и обращать внимание на крайние его варианты (наиболее ранний и наиболее поздний срок появления точек окостенения и развития синостозов), что может быть обусловлено различными и, в частности, наследственными факторами.

- **Денситометрия рекомендована при** позднем обращении пациента (после 16-18 лет) для оценки степени снижения костной плотности и соответственно рисков развития патологических переломов (крайне редко), а в дальнейшем оценки динамики эффективности проводимого лечения

#### **Уровень убедительность рекомендаций В. Уровень достоверности доказательств 3.**

**Комментарии:** при подозрении на Г рутинно в подростковом возрасте не проводится.

- МРТ головного мозга рекомендована при подозрении на гипогонадотропный гипогонадизм, в сочетании со снижением функции других тропных гормонов для оценки состояния анатомических структур гипоталамуса и передней доли гипофиза.

**Уровень убедительность рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 4.**

### 3. Лечение

*Если гипогонадизм является проявлением другой эндокринной патологии, необходимо проводить лечение основного заболевания (пролактинома, гипотиреоз, тиреотоксикоз, болезнь Иценко-Кушинга и др.). В дополнительном назначении половых гормонов такие пациенты не нуждаются.*

*Если гипогонадизм является самостоятельным заболеванием или входит в симптомокомплекс заболевания (пангипопитуитаризм и др.), пациенты нуждаются в проведении постоянной заместительной терапии препаратами андрогенов у мужчин или эстроген-прогестагенных препаратов у женщин (первичный, вторичный гипогонадизм), либо препаратами гонадотропинов (при гипогонадотропном гипогонадизм). Цель фармакотерапии гипогонадизма - исчезновение клинических симптомов заболевания и восстановление вторичных половых признаков.*

*Сроки начала заместительной гормональной терапии, при подтвержденных формах Г., определяются индивидуально с учетом этнических, семейных, психологических, социальных аспектов, в среднем у девочек терапию начинают с 12-13 лет, у мальчиков с 13,5-15 лет (D). Начинают заместительную терапию с минимальных доз, с целью имитации скорости прогрессии полового созревания в норме, и предупреждения преждевременного закрытия зон роста, которое наблюдается при использовании высоких доз половых стероидов.*

- В начале лечения гипогонадизма у мальчиков рекомендовано использовать пролонгированные формы эфиров тестостерона для парентерального введения. Начальная доза 50мг-100мг. с постепенным увеличением на 50мг. 1 раз в 6-8мес. (D) После достижения дозировки 250мг. 1 раз в 3-4 недели, возможно использование пролонгированных форм тестостерона с инъекцией 1 раз в 3-4 мес.

**Уровень убедительность рекомендаций D. Уровень достоверности доказательств 4.**

**Комментарий:** Доза лекарственного средства подбирается индивидуально под контролем уровня тестостерона в крови, который на фоне проводимой терапии всегда должен находиться в пределах нормальных показателей (13-33 нмоль/л). Контроль уровня тестостерона в крови проводится через 3 недели после инъекции. При недостаточном



содержании тестостерона в крови частоту инъекций увеличивают до 1 мл 1 раз в 2 недели.

- В начало лечения гипогонадизма у девочек рекомендовано инициацию пубертата проводить препаратами эстрогенов.

#### **Уровень убедительность рекомендаций D. Уровень достоверности доказательств 4.**

**Комментарии:** Для этих целей используются препараты конъюгированных эстрогенов (D) и препараты природных эстрогенов: производные  $\beta$ -эстрадиола, производные эстрадиола валериата. Препараты этой группы назначают в стартовой дозе 0,3-0,5 мг в сутки. Возможно применение трансдермальных эстрогенов, выпускаемых в виде гелей, который наносят 1 раз в сутки на кожу нижней части передней стенки живота.

- Через 1-2 года монотерапии терапии эстрогенами рекомендовано переходить к циклической заместительной терапии эстроген-гестагенными препаратами. С этой целью используются препараты, содержащие естественные эстрогены.

#### **Уровень убедительность рекомендаций D. Уровень достоверности доказательств 4.**

##### ***Лечение вторичного гипогонадизма***

- Рекомендовано восстановление фертильности путем введения гонадотропинов.

#### **Уровень убедительность рекомендаций D. Уровень достоверности доказательств 4.**

**Комментарии:** При вторичном гипогонадизме возможно восстановление фертильности путем введения гонадотропинов. Тактика выбора лечения определяется желанием пациента в настоящее время иметь или не иметь фертильность. Однако в детской практике чаще данный вопрос не является актуальным,

Последнее время в литературе обсуждается вопрос о преимуществе начала терапии вторичного гипогонадизма у мальчиков с ФСГ, т. к. данный подход имитирует начало созревания клеток Сертоли в период полового созревания и установление взаимосвязи между клетками Сертоли и Лейдига, что может позволить в будущем поддерживать сперматогенез без дополнительного введения ФСГ. (D)

Существует несколько протоколов лечения гонадотропинами:

1. Начало: Препараты ФСГ в дозе 75-150 ЕД в/м 1 раз в 2-3 дня не менее 6 мес, с последующим добавлением Гонадотропина хорионического 1000-3000 ЕД 1 раз в 3-4 дня, длительно
2. Начало: Гонадотропин хорионический 1000-3000 ЕД 1 раз в 3-4 дня, до достижения уровня тестостерона не менее 12 нмоль/л, с последующим добавлением Препаратов ФСГ в дозе 75-150 ЕД в/м 1 раз в 2-3 дня, под контролем АМГ, ингибина В, спермограммы.

3. *Начало: сразу же сочетанное использование Препаратов ФСГ в дозе 75-150 ЕД в/м 1 раз в 2-3 дня и Гонадотропина хорионического 1000-3000 ЕД 1 раз в 3-4 дня, длительно*

#### 4. Реабилитация

Специфических реабилитационных мероприятий в отношении пациентов с гипогонадизмом в детском и подростковом возрасте не разработано. При необходимости показано проведение психологического консультирования (ВП),

#### 5. Профилактика

Подход к мониторингованию эффективности лечения в большей мере индивидуален у каждого пациента ввиду различия этиологии заболевания и, соответственно, различных схем лечения.

У пациентов с гипергондотропным гипогонадизмом, получающим заместительную гормональную терапию половыми стероидами показано мониторингование общего анализа крови, коагулограммы, УЗИ органов малого таза (у девушек), УЗИ простаты (у юношей) – 1 раза в год.

У пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом, получающих терапия гонадотропинами показано мониторингование уровня половых стероидов 1 раз в 3-6 мес., и УЗИ органов малого таза (у девушек), УЗИ простаты (у юношей) – 1 раз в 6-12 мес., в зависимости от доз препаратов и длительности лечения.

#### 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

##### Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерий качества	Уровень достоверности доказательств	У
1	Выполнено измерение антропометрических показателей: рост, вес, расчет индекса массы тела (ИМТ) с оценкой по перцентильным таблицам для данного пола и возраста	-	-
2	Выполнена оценка сегментов тела (верхний, нижний сегмент)	-	-
3	Выполнена оценка скорости роста за предшествующий период	-	-
4	Выполнена оценка степени полового развития по Таннеру, оценка аксиллярного оволосения, оценка размеров тестикул (у пациентов мужского пола)	-	-
5	Выполнено исследование уровня гормонов в крови: для пациентов мужского пола - тестостерон; для пациентов женского пола - эстрадиол	-	-

6	Выполнена рентгенография кистей рук с оценкой костного возраста	-
7	Выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза (для девочек) или мошонки (для мальчиков)	-
8	Проведена терапия препаратами половых стероидов или гонадотропинами	-
9	Выполнено наблюдение пациента и коррекция терапии ежегодно	-

### Список литературы

- Jennifer Harrington, and Mark R. Palmert Distinguishing Constitutional Delay of Growth and Puberty from Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism: Critical Appraisal of Available Diagnostic Tests Volume 97 Issue 9 | September 1, 2012
- Liu PY , Baker HW , Jayadev V , Zacharin M , Conway AJ , Handelsman DJ 2009 Induction of spermatogenesis and fertility during gonadotropin treatment of gonadotropin-deficient infertile men: predictors of fertility outcome. J Clin Endocrinol Metab 94:801–808
- Jonard S , Pigny P , Jacquesson L , Demerle-Roux C , Robert Y , Dewailly D 2005 The ovarian markers of the FSH insufficiency in functional hypothalamic amenorrhea. Hum Reprod 20:101–107
- Li HW , Anderson RA , Yeung WS , Ho PC , Ng EH 2011 Evaluation of serum antimullerian hormone and inhibin B concentrations in the differential diagnosis of secondary oligoamenorrhea. Fertil Steril 96:774–779
- Martin MM , Martin ALA 2005 Constitutional delayed puberty in males and hypogonadotropic hypogonadism: a reliable and cost-effective approach to differential diagnosis. J Pediatr Endocrinol Metab 18:909–916
- Street ME , Bandello MA , Terzi C , Ibañez L , Ghizzoni L , Volta C , Tripodi C , Virdis R 2002 Leuteinizing hormone responses to leuprolide acetate discriminate between hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of puberty. Fertil Steril 77:555–560
- Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. Obstet Gynecol. 1986;67:604–606
- Conway GS, Kaltsas G, Patel A, Davies MC, Jacobs HS. Characterization of idiopathic premature ovarian failure. Fertil Steril. 1996;64:337–341
- Sybert PV, McCauley E. Turner's syndrome. N Engl J Med. 2004;351:1227–1238
- Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. Hum Reprod Update. 2005;11:391–410
- Hickey M, Balen A. Menstrual disorders in adolescence: investigation and management. Hum Reprod Update. 2003;9:493–504
- Marshall WA , Tanner JM 1970 Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child 45:13–23
- Lee PA 1980 Normal ages of pubertal events among American males and females. J Adolesc Health Care 1:26–29
- Sedlmeyer IL , Palmert MR 2002 Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center. J Clin Endocrinol Metab 87:1613–1620
- Palmert MR , Dunkel L 2012 Clinical practice. Delayed puberty. N Engl J Med 366:443–453
- Raivio T , Falardeau J , Dwyer A , Quinton R , Hayes FJ , Hughes VA , Cole LW , Pearce SH , Lee H , Boepple P , Crowley WF , Pitteloud N 2007 Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. N Engl J Med 357:863–873

## Приложение А1. Состав рабочей группы

Богова Е.А. - к.м.н., н.сотр. отделения тиреодологии, репродуктивного и соматического развития Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ.

Дедов И.И. – д.м.н., академик РАН, Президент Российской ассоциации эндокринологов, главный внештатный специалист-эксперт эндокринолог Министерства здравоохранения России, директор ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ.

Нагаева Е.В. - к.м.н., вед.н.сотр. отделения тиреодологии, репродуктивного и соматического развития Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ.

Панкратова М.С. - к.м.н., вед.н.сотр. отделения опухолей эндокринной системы Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ.

Петеркова В.А. – д.м.н., академик РАН, главный внештатный специалист-эксперт детский эндокринолог Министерства здравоохранения России, директор Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ.

Петрайкина Е.Е. д.м.н., профессор, кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ имени Н.И. Пирогова и доказательной медицины медицинского института РУДН, зам. главного врача по медицинской части ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».

Чиклаева О.А. - к.м.н., зам. директора по лечебной работе Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ.

Ширяева Т.Ю. – к.м.н., зав. отделением тиреодологии, репродуктивного и соматического развития Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ.

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

### Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Педиатры -эндокринологи;
2. Педиатры.

### Таблица П1. Уровни достоверности доказательств

Уровень достоверности	Источник доказательств

I (1)	<p>Проспективные рандомизированные контролируемые исследования</p> <p>Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого количества пациентов и получением большого количества данных</p> <p>Крупные мета-анализы</p> <p>Как минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование</p> <p>Репрезентативная выборка пациентов</p>
II (2)	<p>Проспективные с рандомизацией или без исследования с ограниченным количеством данных</p> <p>Несколько исследований с небольшим количеством пациентов</p> <p>Хорошо организованное проспективное исследование когорты</p> <p>Мета-анализы ограничены, но проведены на хорошем уровне</p> <p>Результаты не презентативны в отношении целевой популяции</p> <p>Хорошо организованные исследования «случай-контроль»</p>
III (3)	<p>Нерандомизированные контролируемые исследования</p> <p>Исследования с недостаточным контролем</p> <p>Рандомизированные клинические исследования с как минимум 1 значительной или как минимум 3 незначительными методологическими ошибками</p> <p>Ретроспективные или наблюдательные исследования</p> <p>Серия клинических наблюдений</p> <p>Противоречивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию</p>
IV (4)	<p>Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные</p>

**Таблица П2.уровни убедительности рекомендаций**

Уровень убедительности	Описание	Расшифровка
------------------------	----------	-------------

А	Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация I уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия первой линии; либо в сочетании со стандартной методикой/терапией
В	Рекомендация основана на среднем уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация II уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия второй линии; либо при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуется мониторинг побочных явлений
С	Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) <i>или</i> нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске)	Нет возражений против данного метода/терапии или нет возражений против продолжения данного метода/терапии  Рекомендовано при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии, при условии отсутствия побочных эффектов
D	Отсутствие убедительных публикаций I, II или III уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском, либо убедительные публикации I, II или III уровня доказательности, показывающие значительное превосходство риска над пользой	Не рекомендовано

Порядок обновления клинических рекомендаций – пересмотр 1 раз в 5 лет.

### Приложение А3. Связанные документы

Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "эндокринология" (утвержден Приказом Минздрава России от 12 ноября 2012 г. N 899н)

### Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

### Приложение В. Информация для пациентов

**Приложение Г.**