



ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого
Минздрава России

ГИПОГОНАДИЗМ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТОВ

Клинические рекомендации

Выполнила: ординатор кафедры
Акушерства и гинекологии ИПО
Федореева А.В.

Красноярск, 2022

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

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

Гипогонадизм может быть установлен в более раннем возрасте:

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

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

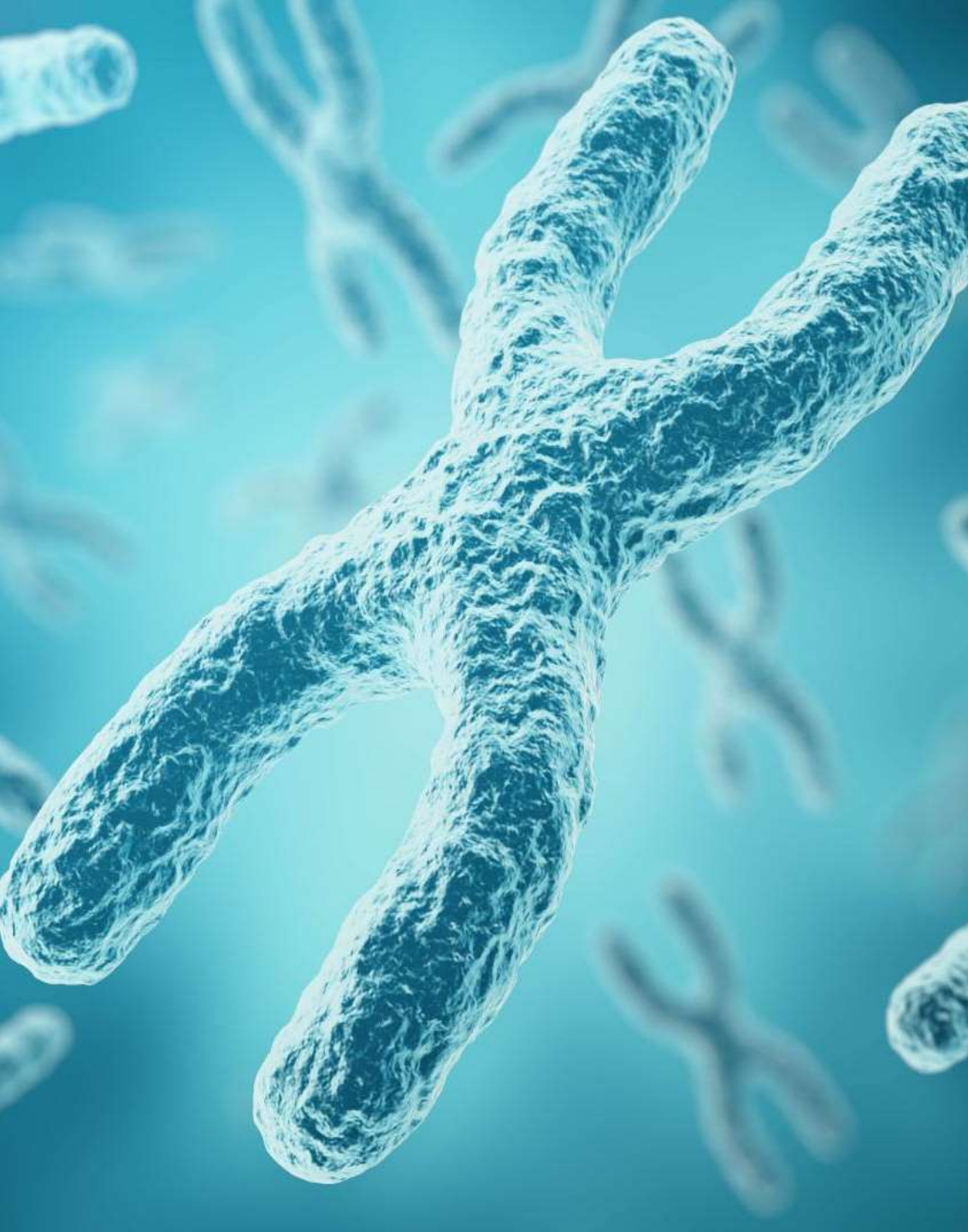
ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В зависимости от уровня нарушения выделяют:

- **гипергонадотропный гипогонадизм (первичный)**
- **гипогонадотропный гипогонадизм (вторичный, центральный)**

В зависимости от причины и длительности сниженной секреции гонадотропинов гипогонадизм может быть **функциональным (транзиторным)** или **перманентным**.

Отдельно выделяют «**обратимый гипогонадизм**», при котором диагноз гипогонадизм установлен корректно, однако через несколько лет лечения у пациента отмечается спонтанное восстановление ГГГ оси.



Гипергонадотропный гипогонадизм

Врожденный гипергонадотропный гипогонадизм возникает вследствие:

- нарушений количественного или качественного состава половых хромосом (45 XO (с. Шерешевского-Тернера) и его мозаичные варианты, 47 XXУ (с. Клайнфельтера) и другие варианты лишней X хромосомы, синдром ломкой X-хромосомы, синдром XXX и т.д.).
- нарушений закладки гонад (дисгенезии гонад) обусловленные патологическими вариантами нуклеотидных последовательностей в генах, участвующих в их развитии.

- при нарушениях стероидогенеза, приводящих к снижению синтеза половых стероидов

- при резистентности рецепторов к действию гонадотропинов, половых стероидов (синдром нечувствительности к андрогенам, синдром резистентности к эстрогенам, синдром резистентности к ЛГ)

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

Гипогонадотропный гипогонадизм

Гипогонадотропный гипогонадизм обусловлен отсутствием или снижением способности гипоталамуса секретировать ГнРГ или способности гипофиза секретировать ЛГ, ФСГ, что приводит к гипоплазии стероидогенных клеток гонад и незрелости герминативных клеток.

Гипогонадотропный гипогонадизм так же может быть врожденным и приобретенным.

К развитию **изолированного врожденного гипогонадотропного гипогонадизма** чаще приводит дефицит ГнРГ, возникающий вследствие аномалий развития ЦНС; патологических вариантных замен в генах, участвующих в закладке, миграции и развитии нейронов, продуцирующих ГнРГ и в созревании нейронной сети ГнРГ, а также вследствие нарушения чувствительности рецептора к Гн-РГ.



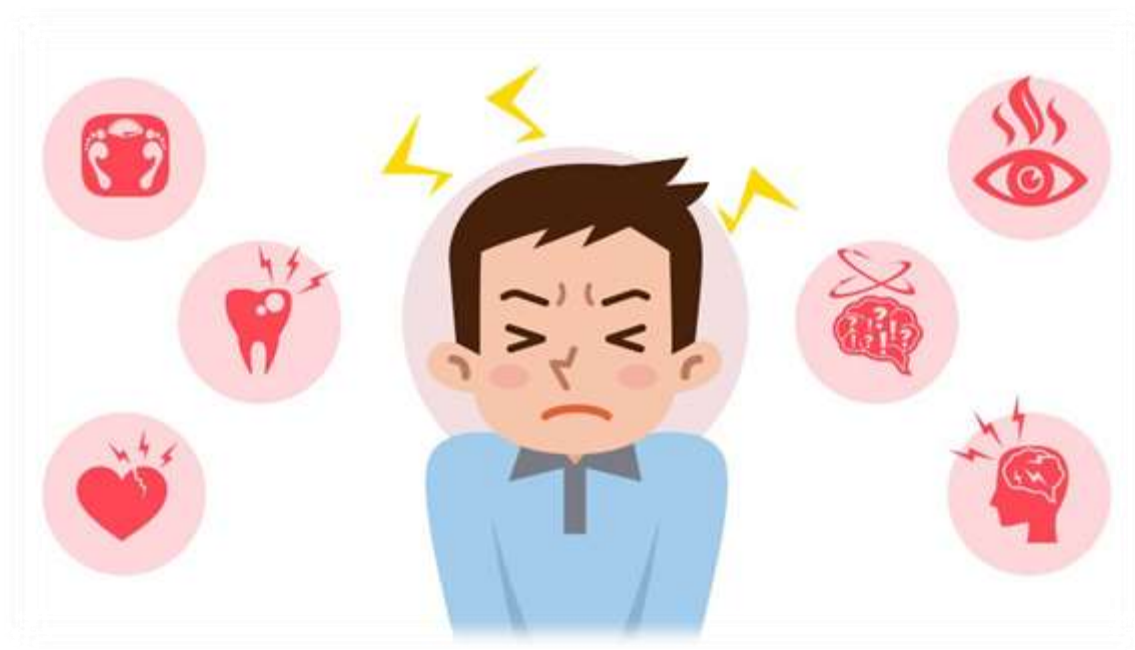
В основе развития **врожденного гипогонадотропного гипогонадизма**, сочетающегося с дефицитом других тропных гормонов лежат нарушения закладки гипоталамо-гипофизарных структур и/или развития гормон-продуцирующих клеток аденогипофиза, включающих гонадотрофы.

В зависимости от того в каком гене выявлена патогенная замена наследование заболевания возможно по X-сцепленному рецессивному, аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному типу и по типу олигогенизма (наличие у одного пациента мутаций двух и более генов, ассоциированных с заболеванием), кроме того имеет место неполная пенетрантность и переменная экспрессия генов.



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

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



Ведущими в патогенезе возникновения **функционального гипогонадизма** являются **нарушения секреции нейропептидов** влияющих на секрецию ГнРГ: нейропептид Y (NPY), кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), лептин, грелин и β -эндорфин.

Так, при ФГ на фоне стресса повышена секреция кортикотропинрилизинг гормона (КРГ), который подавляет электрофизиологическую активность импульсного генератора ГнРГ.

Кроме того, повышение продукции КРГ стимулирует выработку адренокортикотропного гормона (АКТГ) и β -эндорфина, обладающих самостоятельным ингибирующим действием на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось.

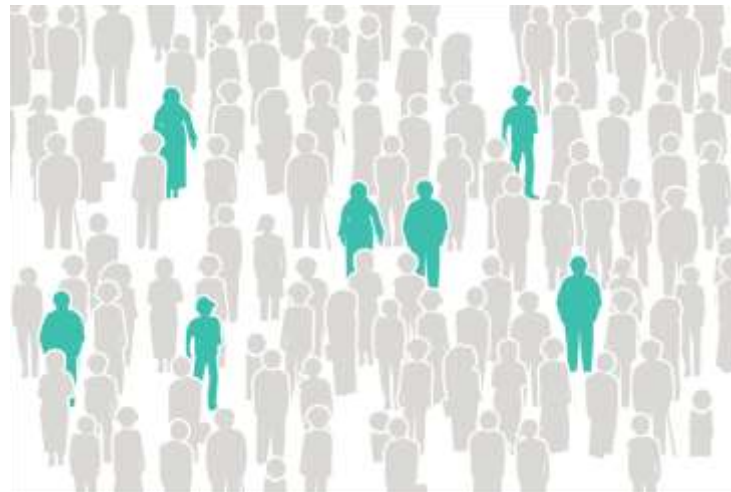
При чрезмерных физических нагрузках и потере массы тела в бóльшей степени наблюдается нарушение секреции NPY, лептина и грелина. Снижение концентрации лептина сопровождается снижением импульсной секреции ЛГ и приводит к активизации адренергической системы, повышению секреции КРГ и NPY, что стимулирует секрецию АКТГ и кортизола, приводя к подавлению секреции ГнРГ и ЛГ.

Высокие концентрации грелина, подавляющего активность гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, отмечаются после потери массы тела, индуцированной диетой или хирургических вмешательствах, при неадекватном пищевом поведении (даже на фоне нормального калоража).

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

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

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



Распространенность гипергонадотропного гипогонадизма

Среди женщин распространенность синдрома Шерешевского-Тернера колеблется от 1:2000 до 1:5000 новорожденных девочек.

Среди мужчин частота синдрома Клайнфельтера колеблется от 1:500 до 1:700 новорожденных мальчиков.



Распространенность **врожденных форм гипогонадотропного гипогонадизма** составляет примерно 1:8000-1:10000 новорожденных с изолированными формами и 1:4000-1:10000 новорожденных при сочетанном дефиците тропных гормонов, в зависимости от популяции.

Распространенность гипогонадотропного гипогонадизма среди мужчин в 5 раз выше, чем среди женщин.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Гипергонадотропный (первичный) гипогонадизм:

Врожденные формы:

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

Приобретенные формы:

- Инфекционные поражения гонад
- Радиационное поражение
- Синдром регрессии яичек
- Орхит
- Ранняя недостаточность яичников
- Травматическое поражение
- Операционное лечение
- Химиотерапия (алкилирующие и антинеопластические агенты)
- Аутоиммунные заболевания
- Прием токсичных веществ
- Прием лекарственных препаратов, блокирующих синтез половых гормонов (блокаторы стероидогенеза, блокаторы ароматазы и т. д.)

Гипогонадотропный (вторичный) гипогонадизм:

Врожденные формы:

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

Приобретенные формы (включая функциональный гипогонадизм):

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

Конституциональная задержка полового развития (КЗПР)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Общими клиническими проявлениями для **всех врожденных форм гипогонадизма** являются:

- отсутствие развития молочных желез и отсутствие менархе у девочек,
- недоразвитие наружных половых органов,
- отсутствие роста волос в андрогензависимых зонах,
- гипоплазия яичек у мальчиков.

У пациентов отсутствует характерное поло-специфическое перераспределение подкожно-жировой клетчатки по женскому или мужскому типу соответственно.

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



Пациентка 13 лет с синдромом Шерешевского-Тернера (45XO)



Пациент 17 лет с синдромом Клайнфельтера (47XXY), костный возраст соответствует 15 годам



Пациент 16 лет с синдромом Кальмана: костный возраст соответствует 13 годам

При приобретенных формах гипогонадизма, возникших после начала пубертата и соответственно какого-то периода действия половых гормонов на организм, клиническими проявлениями гипогонадизма у девочек будут: замедление развития или уменьшение в размере молочных желез, нарушения менструального цикла с последующим развитием вторичной аменореи, у мальчиков будет отмечаться снижение роста волос на лице, исчезновение поллюций, недостаточное развитие мышечной массы, уменьшение объёма и плотности яичек, возможно развитие гинекомастии.

ДИАГНОСТИКА

Жалобы и анамнез:

В раннем возрасте у девочек жалобы отсутствуют.

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

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



При сборе жалоб рекомендуется уточнить:

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

Анамнез

- **семейный анамнез:** сроки появления вторичных половых признаков и течение пубертата у ближайших родственников; наличие гипогонадизма, бесплодия у родственников.
- **особенности перинатального, неонатального периодов:** оценка антропометрических показателей при рождении, информация о течение неонатального периода и наличии врожденных пороков развития, оценить нервно-психическое развитие ребенка, становление навыков речи, когнитивные функции.
- наличие в анамнезе хронических заболеваний и перенесенных операций.
- пороки развития других органов и систем.





Рекомендуется собрать следующие сведения:

- наличие крипторхизма у родственников (наибольшее диагностическое значение имеет двусторонний паховый крипторхизм).
- расщелины губы и/или неба у родственников;
- наличие родственников со сниженным обонянием, слухом;
- выявить особенности полового развития родственников;
- наличие родственников с бесплодием.

Рекомендуется при сборе анамнеза

- уточнить темпы роста за последние 2-3 года
- определить сроки и последовательность появления **вторичных половых признаков**: время появления лобкового оволосения, изменения тембра голоса, у девочек установить возраст начала увеличения молочных желез, у мальчиков возраст начала увеличения объема яичек, увеличения наружных половых органов.

Физикальное обследование

Рекомендуется у пациентов с задержкой полового развития проводить **антропометрию** с оценкой SDS роста и скорости роста.

Рекомендуется провести **анализ кривой роста**.

Рекомендуется провести **измерение роста сидя** с целью определения длины сегментов тела и их соотношения характеризующего пропорции тела.

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



С целью выявления гипогонадизма у мальчиков:

Рекомендуется:

Проведение осмотра наружных половых органов в периоды минипубертата и пубертата.

Оценка **уровня глюкозы крови**, исследование **соматомедина С** и **свободного тироксина** с целью выявления сочетанного дефицита тропных гормонов – гипопитуитаризма.

Клиническая оценка **полового развития** и его прогрессии по классификации Таннер.

Рекомендуется установить **задержку полового развития** при объеме яичек менее 4 мл у мальчиков старше 14 лет.

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

С целью выявления гипогонадизма у девочек:

Рекомендуется:

Проводить осмотр в период пубертата для **оценки развития вторичных половых признаков** по классификации Таннера: развитие молочных желез, лобковое оволосение, появление менархе.

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

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

Установить задержку полового развития у девочек в случае **отсутствия менархе** при достижении возраста **15 лет** (первичная аменорея).



Рекомендуется при осмотре обратить внимание на наличие **фенотипических признаков**, ассоциированных с гипогонадизмом:

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

Лабораторная диагностика

Гормональные исследования.

Рекомендуется:

Проведение гормонального обследования в периоды активного функционирования системы гипоталамус-гипофиз-гонады: **минипубертат** (оптимально с 30 по 180 день жизни) и **пубертат**: девочки >13 лет, мальчики > 14 лет.

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

- *С целью диагностики гипогонадизма в нейтральном периоде у мальчиков возможно исследование уровня АМГ.*

Нормативы АМГ

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

Оценка базального уровня гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ) в качестве метода дифференциальной диагностики гипергонадотропного и гипогонадотропного гипогонадизма.

Повышение уровней гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ) выше возрастных норм при сниженных значениях половых стероидов позволяет диагностировать **гипергонадотропный гипогонадизм**.

У мальчиков при подозрении на гипогонадотропный гипогонадизм исследовать тестостерон общий, ингибин В, АМГ, у девочек — эстрадиол, ингибин В.





Оценка базального уровня гонадотропных гормонов в качестве скринингового метода дифференциальной диагностики гипогонадотропного гипогонадизма и КЗПР.

Базальный уровень ЛГ $> 0,65$ ЕД/л свидетельствует в пользу **КЗПР**.

Базальное содержание **ФСГ $< 1,2$ ЕД/л** , **ЛГ $< 0,6$ ЕД/л**, **тестостерона $< 2,0$ нмоль/л** в крови свидетельствуют в пользу гипогонадотропного гипогонадизма у **мальчиков**.

Базальное содержание ЛГ $< 0,9$ Ед/л, **ФСГ < 2.5 Ед/л**, **неопределяемый/низкий уровень эстрадиола** в крови свидетельствуют в пользу гипогонадотропного гипогонадизма у **девочек**.

Определение содержания **ингибина В** в сыворотке крови для дифференциальной диагностики гипогонадотропного гипогонадизма и КЗПР.

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

Проведение пробы с аналогом ГнРГ у мальчиков при КВ > 12 лет, у девочек при КВ > 11 лет с целью дифференциальной диагностики гипогонадотропного гипогонадизма и КЗПР.

*- повышение **ЛГ** в сыворотке крови > 8 Ед/л на фоне стимуляции **исключает** гипогонадотропный гипогонадизм, < 5 Ед/л – **подтверждает** гипогонадотропный гипогонадизм; > 5 но < 8 Ед/л требует **дополнительного обследования** и динамического наблюдения.*

Варианты проведения пробы с препаратом гонадотропин-рилизинг гормона.

ПРЕПАРАТ	ДОЗА	СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ	ВРЕМЯ ЗАБОРА КРОВИ	ОПРЕДЕЛЯЕМ ЫЕ ГОРМОНЫ
БУСЕРЕЛИН	300 мкг	Интраназально	0, 1ч, 4ч	ЛГ, ФСГ
ДИФЕРЕЛИН/ ДЕКАПЕПТИЛ	100 мкг	П/к	0, 1ч, 4ч	

С целью дифференциальной диагностики гипогонадотропного гипогонадизма и КЗПР у мальчиков проводить **тест с хорионическим гонадотропином человека.**

Методика проведения пробы с ХГЧ:

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

Мальчикам при недостаточной информативности других методов дифференциальной диагностики гипогонадотропного гипогонадизма и КЗПР проводить оценку гормональных показателей после введения препарата тестостерона (прайминг).

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

Девочкам при подозрении на гипогонадотропный гипогонадизм с первичной и вторичной аменореей проводить **пробу с гестагенами**.

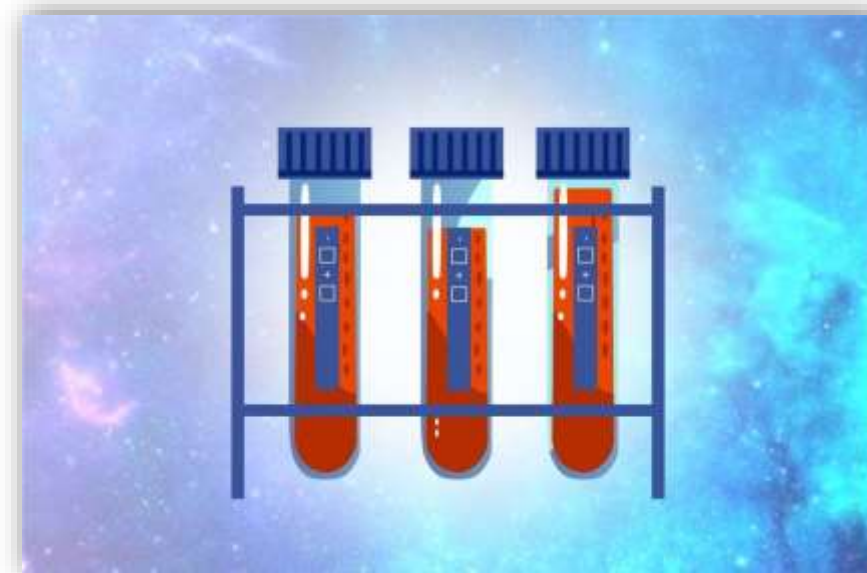
Методика проведения теста с гестагенами: препарат, содержащий гестагены: микронизированный прогестерон 200 мг/сут 6 дней или аналог природных гестагенов (дидрогестерон) 20 мг/сут 10 дней.

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

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

Рекомендуется при подозрении на наличие гипогонадотропного гипогонадизма в комбинации с дефицитом других гормонов гипофиза или функционального гипогонадизма, связанного с другими эндокринными заболеваниями, исследовать гормональные показатели (**ТТГ, Т4 свободный, пролактин, АКТГ, ИФР1, кортизол**) и/или биохимические показатели (**глюкоза**) в зависимости от клинической картины заболевания.

Рекомендуется включать в алгоритм обследования **при доказанном гипогонадотропном гипогонадизме** биохимические тесты, для исключения гемохроматоза: **железо, ферритин, коэффициент насыщения трансферрина.**



Рекомендуется при подозрении на наличие функционального гипогонадизма, связанного с соматическими заболеваниями, исследовать биохимические и иммунологические показатели с учетом клинических проявлений.



Инструментальная диагностика

Рекомендуется:

Оценка **размера** тестикул с использованием орхидометра Прадера для диагностики гипогонадизма

- объем яичек $< 1,0$ мл свидетельствует в пользу гипогонадизма.

Проведение ультразвукового исследования органов репродуктивной системы.



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

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

- *Использование номограммы ультразвукового объема гонад для оценки эффективности терапии рутинно не рекомендуется, учитывая эффективность и простоту мануальной оценки изменения размера гонад*
- *Основным ультразвуковым признаком начала полового развития у девочек является мультифолликулярное строение яичника.*



Пациентам с установленным диагнозом гипогонадотропный гипогонадизм проводить **МРТ головного мозга.**



Проведение **рентгенограммы кистей рук** для оценки костного возраста у детей с подозрением на гипогонадизм в период пубертата.

- Диагностически значимым следует считать отклонение костного возраста от фактического >2 лет.

Оценка плотности костной ткани (BMD) детям пубертатного возраста с гипогонадизмом с использованием **двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA)** при наличии **отягощенного анамнеза**: вторичная аменорея, связанная с нарушением пищевого поведения (нервная анорексия) и/или избыточной физической нагрузкой, функциональный гипогонадотропный гипогонадизм, ассоциированный с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), целики, сахарный диабет тип 1.

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

Иная диагностика

Рекомендуется:

Оценка **обоняния** у пациентов с подозрением на врожденный гипогонадотропный гипогонадизм.

Рекомендовано мальчикам и девочкам проводить **цитогенетическое исследование** при наличии лабораторных (повышение уровня гонадотропных гормонов) и/или клинических проявлений первичного (гипергонадотропного) гипогонадизма.

Не рекомендуется рутинно проводить **спермиологическое исследование** пациентам с гипогонадотропным гипогонадизмом до 18 летнего возраста, в связи с отсутствием референсных данных для данной возрастной группы.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение гипогонадизма у мальчиков

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

Лечение гипогонадизма у мальчиков до периода пубертата:

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



Лечение гипогонадизма у мальчиков – подростков:

Назначение препаратов смеси эфиров **тестостерона** для лечения гипогонадизма у мальчиков.

У пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом **альтернативно** возможно лечение препаратами **ХГЧ**, **рекомбинантными** препаратами **ЛГ** и **ФСГ**.

Заместительную терапию при гипогонадотропном гипогонадизме рекомендовано начинать при достижении паспортного возраста 14 лет и/или при костном возрасте не менее 12 лет.



Рекомендуется:

У пациентов с подтвержденным гипергонадотропным гипогонадизмом инициировать терапию препаратами тестостерона при повышении ЛГ на фоне снижения уровня тестостерона ниже референсного интервала для соответствующей возрастной группы.

Начинать терапию гипогонадизма у мальчиков с дозы смеси эфиров тестостерона **50-75 мг 1 раз в 28 дней.**

Увеличивать дозу тестостерона на **50 мг каждые 6-8 месяцев.**

С гипогонадотропным гипогонадизмом возможна инициация пубертата **препаратами ХГЧ** как отдельно, так и в комбинации с препаратами рекомбинантного ФСГ.

Осмотр пациента получающего гормональную терапию **1 раз в 6 месяцев** с оценкой показателей роста, скорости роста, оценки соотношения сегментов тела и стадии полового развития по Таннеру.

Оценка уровня **тестостерона**.

Контроль **общего анализа крови** с целью исключения полицитемии каждые 6-12 месяцев.

Исследование **липидного профиля** до инициации терапии и далее каждые 12 месяцев.



Оценка уровня **печеночных трансаминаз, уровня общего билирубина** каждые 6-12 месяца для исключения влияния препаратов тестостерона на печень.

Проведение **рентгенографии кистей рук** с оценкой костного возраста каждые 6 месяцев на фоне подбора терапии для оценки степени прогрессии костного возраста.

Не рекомендуется исследование уровня **ПСА** на фоне лечения препаратами тестостерона у подростков.

Лечение гипогонадизма у девочек

Использование различных лекарственных форм эстрадиола.

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

МНН ЛП	Форма выпуска	Дозировка	Способ применения	Примечание
Эстрадиол	Гель трансдермальный	1,0 мг/г	Нанесение на кожу	
Эстрадиола валерат	Драже	2 мг	Перорально	Противопоказан до 18 лет

Лечение гипогонадизма у девочек – подростков

Рекомендуется назначение препаратов эстрадиола.

- *Этинилэстрадиол не рекомендуется для индукции пубертата у девочек с гипогонадизмом. Для инициации пубертата у девочек с гипогонадизмом рекомендуется использовать препараты эстрадиола, который является биоидентичным гормоном.*

- *Этинилэстрадиол, более активный синтетический эстроген, обладает более выраженным влиянием на метаболизм белков печени, свертывающую систему крови, меньше связывается с секс-стероидсвязывающим глобулином, более активно влияет на хрящевую ткань зон роста вследствие активации как альфа, так и бета эстрогеновых рецепторов.*



Стартовые дозы эстрадиола составляют при использовании **трансдермальных препаратов 0.25-0.5 мг/сут, пероральных препаратов 0.5 мг/сут.**

Заместительные дозы эстрадиола составляют при использовании **трансдермальных препаратов 1-2 мг/сут, пероральных препаратов 1-4 мг/сут.**

Рекомендуется **увеличивать дозу эстрадиола в 2 раза каждые 6-8 месяцев** до достижения взрослой заместительной дозы.

Терапию препаратами эстрадиола назначают с 11-12 лет.

Рекомендуется через 2 года терапии препаратами эстрогенов или после появления первых менструалоподобных выделений добавление препаратов **прогестерона.**

Осмотр эндокринолога должен проводиться каждые 6 месяцев.

Проведение УЗИ органов малого таза каждые 6-12 месяцев с оценкой размеров матки и объема яичников.





Проведение **рентгенографии кистей рук** с оценкой костного возраста **каждые 6 месяцев** для оценки степени прогрессии костного возраста.

Не рекомендуется исследование уровня **гонадотропинов** на фоне заместительной терапии эстрадиолом и препаратами прогестерона.

Реабилитация

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

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

