

Одобрен
Объединенной комиссией
По качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «18» августа 2017 года
Протокол №26

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГИПОГОНАДИЗМ У ДЕТЕЙ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1) Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
E29.1	гипофункция яичек
E34.5	синдром андрогенной резистентности
E23.0	гипопитуитаризм
E89.5	гипофункция яичек, возникшая после медицинских процедур
Q96	синдром Тернера
Q98.0	синдром Клайнфельтера, кариотип 47,XXY
Q98.4	синдром Клайнфельтера неуточненный
Q99.1	46,XX истинный гермафродит

2) Дата разработки/пересмотра протокола: 2014 года (пересмотрен 2017 г.).

3) Сокращения, используемые в протоколе:

АМГ	–	антиミュllerовский гормон
ХГЧ	–	хорионический гонадотрипин человека

4) Пользователи протокола: эндокринологи, педиатры, детские урологи, детские гинекологи, андрологи.

5) Категория пациентов: дети.

6) Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском

бас Фор-Сиал

	систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая клиническая практика.

7) Определение:

Гипогонадизм – синдром, обусловленный снижением (отсутствием) функции гонад или врожденным нарушением чувствительности периферических тканей к действию половых гормонов [1].

NB! Гипогонадизм – состояние перманентного отсутствия полового созревания, которое необходимо отличать от задержки полового созревания.

Гипогонадизм, вызванный поражением гонад, называется первичным или гипергонадотропным, поскольку сопровождается повышенной выработкой гонадотропинов. Однако такая реакция гипофиза характерна только для подростков и взрослых. У детей допубертатного возраста (в среднем до 10 лет) с первичным гипогонадизмом выработка гонадотропинов не повышается, т.е. соответствует норме, и потому такой вариант гипогонадизма называют нормогонадотропным. Последний иногда встречается и у взрослых.

8) Классификация гипогонадизма у детей [1].

Форма гипогонадизма	Уровень поражения	Уровни половых гормонов	Уровни ФСГ и ЛГ
Первичный: • врожденный • приобретенный	Гонады	Низкий/низко-нормальный	Высокий/нормальный
Вторичный: • врожденный • приобретенный	Гипофиз	Низкий	Низкий/низко-нормальный
Третичный: • врожденный • приобретенный	Гипоталамус	Низкий	Низкий/низко-нормальный

бас Ярослав

2 МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

Диагностические критерии

Жалобы и анамнез:

- отсутствие яичек в мошонке;
- отсутствие признаков полового созревания;
- неправильное строение наружных гениталий;
- малые размеры пениса и яичек;
- дистопия наружного отверстия уретры;
- отставание в росте у детей пубертатного возраста.

Физикальное обследование:

У мальчиков в зависимости от этиологии гипогонадизма может встречаться один/комплекс нижеперечисленных признаков:

- отставание в росте в пубертатном возрасте (у детей допубертатного возраста рост нормальный);
- отсутствие яичек в мошонке (криптотрихизм);
- отсутствие признаков полового созревания после 14 лет;
- неправильное (гермафродитное) строение наружных гениталий;
- малые размеры пениса и яичек для данного возраста;
- дистопия наружного отверстия уретры;
- наличие урогенитального синуса;
- отсутствие обоняния.

У девочек:

- отставание в росте с момента рождения/с подросткового возраста;
- отсутствие признаков полового созревания после 13,5 лет;
- неправильное строение наружных гениталий.

Лабораторные исследования:

- **определение кариотипа** наличие у ребенка неправильного строения наружных гениталий является абсолютным показанием.

Кариотип 45, X0 указывает на наличие синдрома Шерешевского-Тернера. Возможны также мозаичные формы синдрома, например, кариотип 45, X0/46, XX в разных процентных соотношениях клонов XX и X0 или 45, X0 / 46, XX / 46, XY (так называемая смешанная дисгенезия гонад) и др.

Обнаружение кариотипа 46, XY у ребенка с гермафродитными гениталиями (иногда имеющего яички) свидетельствует о врожденном снижении/отсутствии чувствительности периферических тканей к собственным андрогенам – синдроме неполной тестикулярной феминизации.

Следует иметь в виду, что кариотип 46, XY может быть обнаружен и у «девочек» с гипогонадизмом – синдром полной тестикулярной феминизации.

У мальчиков высокого роста с задержкой полового развития, маленькими testiculами и трудностями в обучении, как правило, обнаруживается синдром Клейнфельтера - 47 ХХУ и другие варианты с дополнительными X хромосомами.

бас док-сплэш

- **исследование гормонального профиля:**
- уровень ЛГ, ФСГ – у детей обоего пола
- уровень тестостерона (у мальчиков), эстрадиола (у девочек).

При первичном гипогонадизме:

- у детей допубертатного возраста изменений в гормональном профиле не бывает;
- в пубертатном возрасте наблюдается повышенный/нормальный уровень ЛГ/ФСГ;
- уровни тестостерона и эстрадиола всегда снижены.

Для вторичного и третичного гипогонадизма в любом возрасте у лиц обоего пола характерно:

- снижение как ЛГ и ФСГ, так и эстрадиола (у девочек), тестостерона (у мальчиков).

NB! У мальчиков гипогонадотропный гипогонадизм лучше всего диагностировать путем проведения теста с человеческим хорионическим гонадотропином (ХГЧ) и с гонадотропин-рилизинг-гормоном (трипторелин 0,1).

Проба с ХГЧ

Проводится у мальчиков с целью оценки функционального состояния яичек.

Используется трехдневная проба с в/м введением ХГЧ и последующим исследованием уровня тестостерона через 24-48 ч после последней инъекции.

Дозы ХГЧ:

500 МЕ – при массе тела менее 5 кг;

1000 МЕ – при массе тела 5-10 кг;

1500 МЕ – при массе тела 10-15 кг;

3000 МЕ – при массе более 15 кг.

Интерпретация: повышение секреции тестостерона на фоне введения ХГЧ исключает наличие первичного гипогонадизма, т.е. свидетельствует о вторичном гипогонадизме (о гипофизарном уровне поражения).

NB! К проведению пробы: подозрение на первичный гипогонадизм при низких уровнях ЛГ, ФСГ.

Стимуляционная проба с гонадолиберином

После определения базальных уровней ЛГ и ФСГ вводят гонадолиберин короткого действия и определяют уровни ЛГ и ФСГ через 1 ч и 4 ч после введения препарата.

Используемые препараты: Трипторелин 0,1 мкг п/к (AI), Бусерелин 100—300 мкг интраназально (BII).

Интерпретация: подъем уровня ЛГ выше 10 мЕд/л позволяет исключить вторичный гипогонадизм и указывает на третичный гипогонадизм.

NB! При конституциональной задержке пубертата, при костном возрасте менее 13 лет у девочек и 14 лет у мальчиков отрицательная проба с гонадолиберином требует

бас дж-снай

повторного проведения пробы через 1-2 года. Для девочек никаких похожих тестов не предусмотрено.

- **определение уровня антимюллеровского гормона (АМГ) в сыворотке крови** – обнаружение его в достаточных количествах указывает на наличие яичек в организме (при анохизме гормон не обнаруживается).

Инструментальные исследования:

- УЗИ органов мошонки, паховых каналов, брюшной полости – с целью уточнения наличия яичек, их размера и локализации; устанавливается тип строения внутренних половых органов;
- УЗИ органов малого таза – с целью уточнения наличия и размеров яичников, матки, труб, верхней трети влагалища;
- МРТ гипофиза с контрастным усиливанием – при установленном диагнозе вторичного/третичного гипогонадизма проводится;
- рентгенография левой кости – для выяснения темпов окостенения;

NB! При первичном гипогонадизме отставание костного возраста характерно для детей обоего пола только старше 9-10 лет.

Отставание темпов окостенения, начиная с допубертатного возраста, наблюдается у детей с вторичным гипогонадизмом при наличии сопутствующей СТГ-недостаточности.

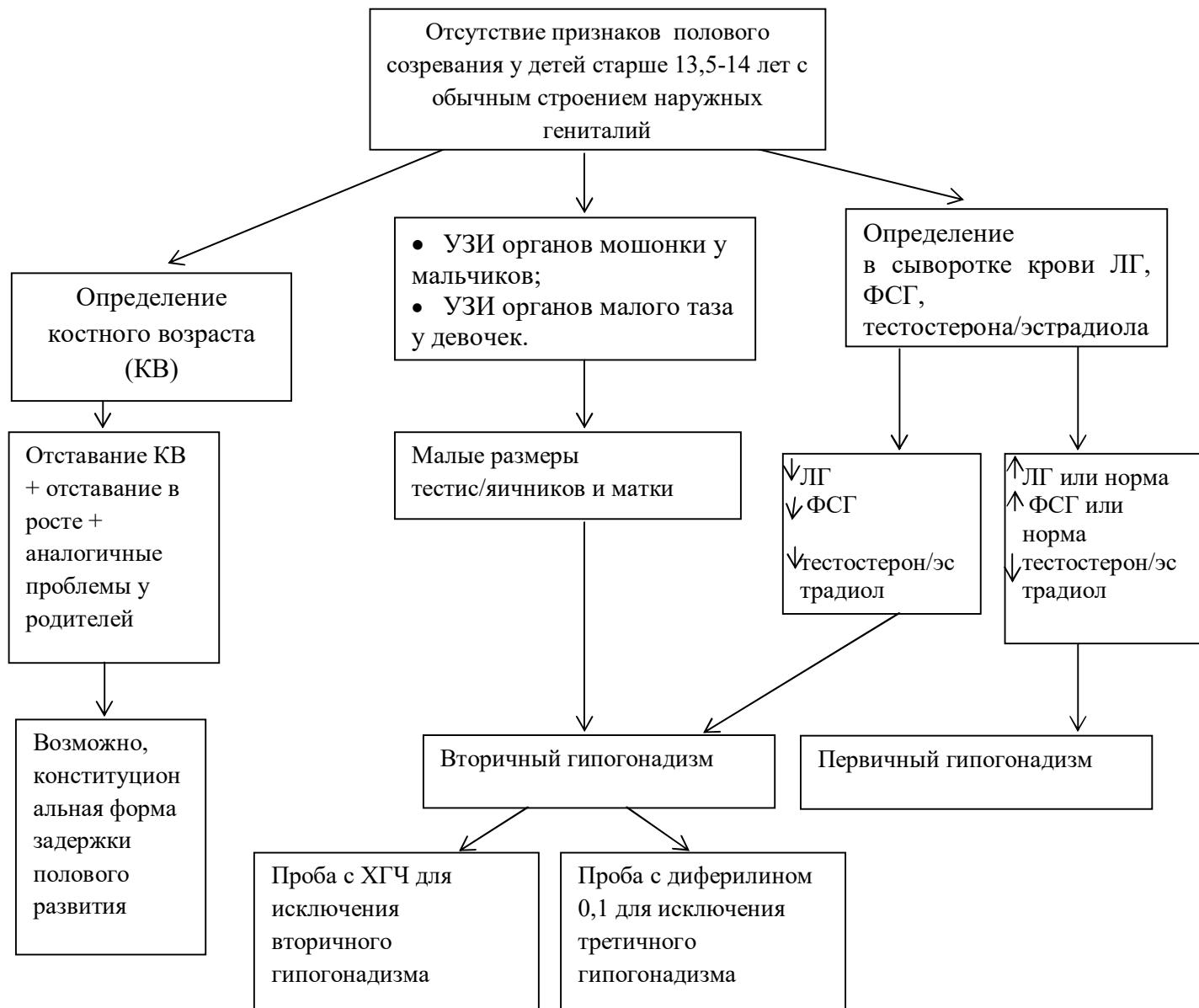
Показания для консультации специалистов:

- консультация детского уролога:
 - при гермафродитном строении наружных гениталий – для участия в решении вопроса о выборе наиболее целесообразного паспортного пола и осуществления хирургической коррекции внутренних и наружных гениталий;
 - при крипторхизме – для хирургического низведения testикул;
 - при жалобах на боли в животе и в области паховых каналов – для определения показаний и осуществления экстренного хирургического вмешательства;
- консультация психолога – для профессиональной психологической поддержки ребенка и родителей при гермафродитном строении наружных гениталий;
- консультация детского гинеколога – при гермафродитном строении наружных гениталий для участия в решении вопроса о выборе наиболее целесообразного паспортного пола.

Бас Роз Сиаль

1) Диагностический алгоритм гипогонадизма

Схема – 1.



2) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

Гипогонадизм у ребенка следует отличать от конституционной формы задержки полового развития.

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Конституционная форма задержки	Отсутствие признаков полового	Тщательный сбор семейного анамнеза,	Отсутствие аналогичных

бас фсг синяя

роста и полового развития	созревания в 13,5-14 лет	рентгенография левой кисти Определение ЛГ, ФСГ, тестостерона/эстрадиола	проблем у родителей Наличие клинико-лабораторных признаков гипогонадизма
---------------------------	--------------------------	--	---

NB! При установленном диагнозе гипогонадизма необходимо уточнить его форму: первичный, вторичный, третичный.

Дифференциальная диагностика гипогонадизма у детей

Форма гипогонадизма	Уровень поражения	Уровни половых гормонов	Уровни ФСГ и ЛГ
Первичный	Гонады	Низкий/низко-нормальный	Высокий/нормальный
Вторичный	Гипофиз	Низкий	Низкий/низко-нормальный
Третичный	Гипоталамус	Низкий	Низкий/низко-нормальный

NB! Интерпретация результатов гормонального профиля проводится с учетом клинической картины и возраста пациента

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

Лечение гипогонадизма у детей имеет целью обеспечить появление вторичных половых признаков, соответствующих возрасту и полу ребенка.

3.1 Немедикаментозное лечение:

- режим: II;
- профессиональная психологическая поддержка ребенка и родителей, сбалансированное питание, умеренные физические нагрузки, полноценный сон;
- диета: стол №15.

3.2 Медикаментозное лечение

При конституциональной форме при наличии социальных трудностей для индукции выработки эндогенных половых гормонов у мальчиков используются в течение 3-6 месяцев либо анаболические стероиды, либо малые дозы препаратов тестостерона, у девочек – этинилэстрадиол в малых дозах.

При первичном гипогонадизме показана заместительная терапия препаратами половых гормонов с учетом паспортного пола. Целесообразно ее назначение лишь при достижении ребенком прогнозируемого роста (в возрасте 15-17 лет), поскольку более раннее ее назначение чревато формированием низкорослости вследствие раннего закрытия зон роста. В то же время при наличии трудностей психосоциального характера, а также с учетом этнических, семейных особенностей

бас Ярослав

возможно более раннее лечение. В среднем у девочек терапию начинают с 12—13 лет, у мальчиков с 13,5—15 лет (D).

Начинают заместительную терапию с минимальных доз препаратов.

У мальчиков используются пролонгированные формы эфиров тестостерона для парентерального введения. Начальная доза составляет 50 мг 1 раз в месяц в течение 6-8 мес с постепенным увеличением дозы на 50 мг 1 раз в 6-8 мес (D). После достижения дозы 250 мг 1 раз в 3-4 нед возможно использование пролонгированных форм тестостерона, которые вводятся 1 раз в 3-4 мес. Доза лекарственного средства подбирается индивидуально под контролем уровня тестостерона в крови, который на фоне проводимой терапии всегда должен находиться в пределах нормальных показателей. Контроль уровня тестостерона в крови проводится через 3 нед после инъекции. Если уровень тестостерона в крови находится на нижней границе нормы или ниже, частоту инъекций увеличивают до 250 мг 1 раз в 2 нед (D).

NB! Мальчикам с очень малыми размерами тестис и анорхией по косметическим и психологическим причинам необходимо рекомендовать протезирование.

Лечение вторичного гипогонадизма у мальчиков осуществляется путем использования гонадотропинов. Тактика лечения определяется актуальностью вопроса fertильности для пациента в настоящее время.

Предлагаются следующие варианты стартовой терапии лечения гонадотропинами.

- начинают с препаратов ФСГ по 75-150 Ед в/м 1 раз в 2-3 сут продолжительностью не менее 6 мес с последующим добавлением ХГЧ по 1000-3000 Ед 1 раз в 3-4 сут, длительно.
- начинают с хорионического гонадотропина по 1000-3000 Ед 1 раз в 3-4 сут до достижения уровня тетостерона не менее 12 нмоль/л, в дальнейшем добавляют препараты ФСГ по 75-150 Ед в/м 1 раз в 2-3 сут. под контролем уровней АМГ и ингибина В, спермограммы.
- сразу же начинают с сочетанного назначения препаратов ФСГ по 75— 150 Ед в/м 1 раз в 2-3 сут и хорионического гонадотропина по 1000— 3000 Ед 1 раз в 3—4 сут, длительно.

У девочек при любом варианте гипогонадизма лечение начинают с назначения эстрогенных препаратов. Для этих целей используются препараты конъюгированных (D) и природных эстрогенов. Препараты природных эстрогенов назначают в стартовой дозе 0,3-0,5 мг/сут. Возможно применение трансдермальных эстрогенов, выпускаемых в виде гелей, которые наносят 1 раз в сутки на кожу нижней части передней стенки живота. Через 1-2 года монотерапии эстрогенами переходят к циклической заместительной терапии эстроген-прогестагенными препаратами. С этой целью используются препараты, содержащие естественные эстрогены (D).

При синдроме Шерешевского-Тернера, выявленном в нейтральном периоде, назначается монотерапия препаратами соматропина. В случаях, диагностированных после 8-10 лет, с учетом желания родителей и пациентки может быть назначена комбинированная терапия, включающая препараты соматропина и препараты женских половых гормонов.

При гермафродитном строении наружных гениталий необходимо осуществить выбор целесообразного паспортного пола до достижения ребенком

Бас Ярослав

двуухлетнего возраста, а также хирургическую коррекцию гениталий в соответствии с выбранным полом. Вопрос о выборе пола должен решаться коллегиально: генетик, психолог, гинеколог, уролог, педиатр, эндокринолог.

При крипторхизме единственным методом лечения является низведение задержанных testicula в возрасте 6-12 месяцев (не позже) во избежание бесплодия и развития рака яичек в будущем (ESPE, 2014, Американская Ассоциация урологов, 2004 и Ассоциация урологов Швейцарии, 2008). Лечение ХГЧ при крипторхизме не показано.

- Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения)

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Препараты тетостерона	Тестостерона ундеканоат	Внутрь и в/м	A
Препараты женских половых гормонов	Эстрогены, комбинированные эстроген-прогестагенные препараты	внутрь	A
Препараты геноинженерного гормона роста	Соматропин	п/к	A

- Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения).

симптоматическая терапия – по показаниям.

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Анаболические стeroиды	Оксандролон Нандролон	Внутрь/в/м	C

1) Хирургическое вмешательство: нет.

2) Дальнейшее ведение:

У всех детей и подростков с гипогонадизмом ведется контроль:

- темпы роста 1 раз в 6 месяцев;
- костного возраста 1 раз в год;
- развития вторичных половых признаков по Тернеру – каждые 3 месяца.

У мальчиков – подростков с первичным гипогонадизмом, получающих препараты тестостерона, необходимо контролировать следующие показатели:

Параметр	Сроки	Комментарии

бас дж- синяя

Уровень тестостерона	Каждые 3-6 месяцев	Идеальный уровень тестостерона в сыворотке – середина нормального диапазона
Гематокрит	Исходно, через 3-6 месяцев, затем ежегодно	Если гематокрит $>54\%$ - отменить ЗТТ до снижения до безопасного уровня, возобновить ЗТТ в меньшей дозе
Минеральная плотность костной ткани	Каждые 1-2 года	Измеряется у подростков и мужчин с гипогонадизмом и остеопорозом или при переломах в результате легких травм
Состояние простаты • ПСА в сыворотке • Пальцевое ректальное исследование	Исходно, через 3-6 месяцев, Затем согласно рекомендациям по скринингу на рак простаты	Определяется у мужчин ≥ 40 лет с исходным ПСА $>0,6$ нг/мл
Побочные явления	На каждом визите к врачу	Также отслеживаются побочные явления, характерные для формы выпуска

- у мальчиков допубертатного возраста и подростков с вторичным гипогонадизмом, получающих терапию гонадотропинами, контролируют уровень тестостерона каждые 3-6 месяцев;
- у девочек, получающих заместительную терапию препаратами половых гормонов, контролируют уровень эстрадиола в крови каждые 3-6 месяцев.

3) Индикаторы эффективности лечения:

- достижение полной медицинской и социальной адаптации пациента: соответствие роста, костного возраста, выраженности вторичных половых признаков, уровня тестостерона и эстрадиола в крови хронологическому возрасту.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

- 4.1 Показания для плановой госпитализации:
- гермафродитное строение наружных гениталий;
 - крипторхизм.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- ущемление яичка в грыжевом мешке, появление болей в области задержанного яичка.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

Плановое стационарное лечение показано лишь детям с гермафродитным строением наружных гениталий и крипторхизмом – для проведения корригирующих операций, экстренное – детям с ущемлением яичка в грыжевом мешке, появлением болей в области задержанного яичка

5.1 карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента: нет.

5.2 немедикаментозное лечение:

без доз-схемы

- режим 2;
 - диета стол №15;
 - профессиональная психологическая поддержка ребенка и родителей, сбалансированное питание, умеренные физические нагрузки, полноценный сон
- 5.3 медикаментозное лечение: нет.
- 5.4 Хирургическое вмешательство:
- при гермафродитном строении наружных гениталий производится коррекция наружных гениталий в соответствии с выбранным паспортным полом;
 - при крипторхизме – во всех случаях оперативное низведение тестис.
- 5.5 Дальнейшее ведение:смотрите пункт 3 подпункт 3.4.

6. Индикаторы эффективности лечения: достижение полной медицинской и социальной адаптации пациента.

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Базарбекова Римма Базарбековна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», председатель РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана»;
- 2) Досанова Айнур Касимбековна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», секретарь РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана»;
- 3) Смагулова Газиза Ажмагиевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней и клинической фармакологии РГП на ПХВ «Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. М. Оспанова».

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.3 Рецензент: Нурбекова Акмарал Асыловна – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии №2 РГП на ПХВ «Казахский медицинский университет им. С.Д.Асфендиярова».

7.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

7.5 Список использованной литературы:

- 1) Базарбекова А.Р., Досанова А.К. Мужской гипогонадизм: ребенок, подросток, взрослый – Алматы, 2015, 88 стр.
- 2) Детская эндокринология. Атлас / под ред. Дедова И.И., Петерковой В.А. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. -240 стр.

Баз Роз Смад

- 3) Казахстанский Клинический протокол диагностики и лечения гипогонадизма у детей, 2014.
- 4) Ranke M.B., Mulis P.E. Diagnostics of Endocrine function in children and adolescents – Basel, 2011.
- 5) Charles G.D. Brook, Rosalind S. Brown. Handbook of clinical pediatric endocrinology, 2008.
- 6) Z. Hochberg Practical algorithms in pediatric endocrinology – Basel, 2017.
- 7) Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями, 2014.
- 8) Geffner M. E. Panhypopituitarism in children. Cancer Control 2002; 9:212—222.
- 9) G.R. Dohle, S. Arver, C. Bettocchi, S. Kriesch, M. Punab, W. de Ronde. Guidelines of Male Hypogonadism, European Association of Urology (EAU), 2012.
- 10) Handbook of Clinical Pediatric Endocrinology. Malden, 2008, P. 50.
- 11) Guidelines Американской Ассоциации урологов, 2004.
- 12) Guidelines Ассоциации урологов Швейцарии, 2008.

бас РОГ Сибирь