Российский национальный консенсус. Диагностика и лечение гипопитуитаризма у детей и подростков

© Е.В. Нагаева[1]*, Т.Ю. Ширяева[1], В.А. Петеркова[1], О.Б. Безлепкина[1], А.Н. Тюльпаков[1], Н.А. Стребкова[1], А.В. Кияев[2], Е.Е. Петряйкина[3], Е.Б. Башнина[4], О.А. Малиевский[5], Т.Е. Таранушенко[6], И.Б. Кострова[7], Л.А. Шапкина[8], И.И. Дедов[1]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия
[2]ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия
[3]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия
[4]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
[5]ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия
[6]ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия
[7]ГБУ «Детская республиканская клиническая больница им. Н.М. Кураева» Минздрава России, Махачкала, Россия
[8]ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», Владивосток, Россия

Материалы национального консенсуса отражают современный отечественный и международный опыт по данной проблеме.
Перед проведением специализированного эндокринологического обследования низкорослого ребенка должны быть исключены все другие причины низкорослости: тяжелые соматические заболевания в состоянии декомпенсации, способные оказывать влияние на темпы роста, врожденные системные заболевания скелета, синдромальная низкорослость (у всех девочек с задержкой роста требуется обязательное исследование кариотипа вне зависимости от наличия или отсутствия фенотипических признаков синдрома Шерешевского—Тернера), эндокринные заболевания в состоянии декомпенсации.
Специализированное обследование состояния СТГ-ИФР-I оси проводят при наличии у пропорционально сложенного ребенка выраженной низкорослости: если рост ребенка <–2,0 SDS, если разница между SDS роста ребенка и SDS его среднеродительского роста превышает 1,5 SDS и/или низкой скорости роста.
В консенсусе отражены четкие критерии диагностики СТГ-дефицита, центрального гипотиреоза, центрального гипокортицизма, центрального гипогонадизма, несахарного диабета, гипопролактинемии, а также критерии их компенсации.
Доза соматропина при лечении СТГ-дефицита у детей и подростков составляет 0,025—0,033 мг/кг/сут. При тотальной соматотропной недостаточности, особенно у детей младшего возраста, начинать терапию соматропином целесообразно с более низких доз: 25—50% от заместительной, постепенно увеличивая ее в течение 3—6 мес до оптимальной. У детей, имеющих дефицит роста при вступлении в пубертат, возможно увеличение дозы до 0,045—0,05 мг/кг/сут.
При развитии побочных явлений уменьшена может быть доза соматропина (на 30—50%), либо терапия временно отменена (зависит от выраженности клинической картины) до полного исчезновения нежелательных симптомов. При отеке зрительного нерва лечение прекращают до полной нормализации картины глазного дна. Если терапия была временно прекращена, лечение возобновляют в меньших дозах (50% от исходной) с постепенным (в течение 1—3 мес) возвращением к оптимальной.
Ростстимулирующая терапия соматропином прекращается при снижении скорости роста менее 2 см/год на фоне лечения, закрытии эпифизарных зон роста или 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.
Ре-диагностику проводят после достижения конечного роста, через 1—3 мес перерыва в лечении соматропином. Нуждаются в ре-диагностике пациенты с изолированным СТГ-дефицитом или пациенты, имеющие 1 (помимо СТГ) тропную недостаточность при наличии нормального уровня ИФР-1 (на фоне отмены соматропина) и не имеющие молекулярно-генетического подтверждения диагноза. Не нуждаются в ре-диагностике пациенты с двумя (помимо СТГ) тропными недостаточностями и более, приобретенными гипоталамо-гипофизарными повреждениями вследствие операций на гипофизе и облучения гипоталамо-гипофизарной области (при условии низкого уровня ИФР-1 на фоне отмены соматропина), «триадой» на МРТ, дефектами генов системы СТГ-ИФР-I.
В случае подтверждения дефицита СТГ лечение соматропином возобновляют в метаболических дозах, составляющих 0,01—0,003 мг/кг/сут под контролем уровня ИФР-I в крови (измерение 1 раз в 6 мес), показатель не должен превышать верхней границы референсного значения для соответствующих возраста и пола.

Ключевые слова: гипопитуитаризм, СТГ-дефицит, центральный гипотиреоз, центральный гипокортицизм, центральный гипогонадизм, гормон роста, соматропин, консенсус.

Russian national consensus. Diagnostics and treatment of hypopituitarism in children and adolescences

© Elena V. Nagaeva[1*], Tatiana Yu. Shiryaeva[1], Valentina A. Peterkova[1], Olga B. Bezlepkina[1], Anatoly N. Tiulpakov[1], Natalia A. Strebkova[1], Alexey V. Kiyaev[2], Elena E. Petryaykina[3], Elena B. Bashnina[4], Oleg A. Malievsky[5], Tatyana E. Taranushenko[6], Irina B. Kostrova[7], Lyubov A. Shapkina[8], Ivan I. Dedov[1]

[1]Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia
[2]Urals State Medical University, Ekaterinburg, Russia
[3]RUDN University Medical Institute, Moscow, Russia
[4]North-Western State Medical University named after I.I Mechnikov, Saint Petersburg, Russia
[5]Bashkortostan State Medical University, Ufa, Russia
[6]Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia
[7]Children Republic Ckinical Hospital named after N.M. Kuraev, Makhachkala, Russia
[8]Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Copyright © 2018 by the MediaSphere
Licensee: CC BY-NC-ND
doi: 10.14341/probl0091
Проблемы эндокринологии 2018. — Т. 64. — №6. — С. 402—411
Problems of Endocrinology 2018;64(6):402-411

Proceedings of the National Consensus reflect the modern Russian and international experience gained in this field.
Specific endocrinological examination of a short child should be preceded by exclusion of all other causes of short stature: severe decompensated somatic diseases affecting the growth rate, congenital systemic skeletal diseases, syndromic short stature (all girls with growth retardation require mandatory karyotype analysis, regardless of the presence or absence of phenotypic signs of Turner syndrome), and decompensated endocrine diseases.
Specific evaluation of the GH/IGF-I axis is performed in normally-proportioned children with pronounced short stature: if the child's height is <—2.0 SDS; if the difference between the child's height SDS and the mid-parental height SDS exceeds 1.5 SDS; if the growth rate is low.
The consensus provides the clear criteria for the diagnosis of GH-deficiency, central hypothyroidism, central hypocorticism, central hypogonadism, diabetes insipidus, and hypoprolactinemia as well as the criteria for their compensation.
The dose of somatropin in GH-deficient children and adolescents is 0.025—0.033 mg/kg/day. In total growth hormone deficiency, especially in young children, somatropin therapy should be started with lower doses: 25—50% of the substitution therapy dose, with a gradual increase to the optimal dose for 3—6 months. The dose may be increased to 0.045—0.05 mg/kg/day in children with growth deficiency who enter puberty.
In the case of side effects, the dose of somatropin may be reduced (by 30—50%) or temporarily discontinued (depending on sever-ity of the clinical picture) until complete regression of negative symptoms. In the case of optic nerve edema, treatment is temporar-ily discontinued until the eye fundus condition is fully normalized. If therapy has been temporarily discontinued, the treatment is restarted at smaller doses (50% of the initial dose) with a gradual (within 1—3 months) return to the optimal dose.
Growth-promoting therapy with somatropin is discontinued when the following conditions are met: a decrease in the growth rate of less than 2 cm/year during treatment, closure of the epiphyseal growth plates, or at earlier stages (achieving the genetically predicted growth, but not more than 170 cm in girls and 180 cm in boys; desire of the patient and patient's parents/legal representatives who are satisfied with the achieved result of final growth).
The re-diagnosis is performed after reaching the final growth, after a 1—3 month gap in somatropin treatment. The re-diagnosis is required in patients with isolated GH-deficiency or patients with 1 (apart from GH-deficiency) tropic deficiency and with a normal IGF-1 level (after somatropin withdrawal) who lack molecular genetic confirmation of the diagnosis. The re-diagnosis is not necessary in patients with two or more (apart from GH-deficiency) tropic deficiencies, acquired hypothalamic-pituitary lesions due to pituitary surgery and irradiation of the hypothalamic-pituitary area (with a low IGF-1 level after somatropin withdrawal), MRI triad, and defects in the GH/IGF-I system gene.
If GH-deficiency is confirmed, somatropin therapy is restarted with metabolic doses of 0.01—0.003 mg/kg/day under blood IGF-I level control (measured once in 6 months); the indicator should not exceed the upper reference value for an appropriate age and gender.
Keywords: hypopituitarism, GH-deficiency, central hypothyroidism, central hypocorticism, central hypogonadism, growth hormone, somatropin, consensus.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

ГП — гипопитуитаризм
ИФР-I — инсулиноподобный фактор роста 1
КТ — компьютерная томография
ЛГ — лютеинизирующий гормон
МРТ — магнитно-резонансная томография
СТГ — соматотропный гормон
ТТГ— тиреотропный гормон
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
SD — стандартное отклонение от средней
SDS — коэффициент стандартного отклонения

Проект настоящего консенсуса обсужден с детскими эндокринологами Российской Федерации на всероссийских научно-практических конференциях педиатров-эндокринологов 21—22 мая 2016, Пушкин; 20—21 мая 2017, Санкт-Петербург; 22—23 мая 2018, Санкт-Петербург.

Целью новой редакции национального консенсуса «Диагностика и лечение гипопитуитаризма у детей и подростков» является совершенствование диагностики и заместительной терапии детей и подростков с гипопитуитаризмом в Российской Федерации. Материалы национального консенсуса отражают современный отечественный и международный опыт по данной проблеме.

В настоящей редакции консенсуса отражены основные положения следующих документов:

1. «Диагностика и лечение соматотропной недостаточности у детей». Национальный консенсус. Москва, 2005 [1];

2. Growth Hormone Research Society: Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. 2000 [2];

3. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. 2011 [3];

4. Нагаева Е.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гипопитуитаризма у детей и подростков. 2013 [4];

5. 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.
doi: https://doi.org/ 10.1159/000452150 [5].

В Российской Федерации по состоянию на декабрь 2018 г. зарегистрированы следующие препараты соматропина: Растан («Фармстандарт», Российская Федерация), Генотропин («Пфайзер», США), Нордитропин НордиЛет («Ново Нордиск», Дания), Хуматроп («Эли Лили», США), Сайзен («Мерк -Сероно», Италия), Омнитроп («Сандоз», Австрия). Все препараты имеют одинаковую ростстимулирующую актив-

 DOI: https://dx.doi.org/10.14341/probl0091

ность и вводятся мультидозными шприц-ручками соответствующих фирм-производителей.

Классификация

Различают тотальный и парциальный дефицит соматотропного гормона (СТГ); изолированный или сочетанный с дефицитом других тропных гормонов (множественный дефицит гормонов аденогипофиза); врожденный и приобретенный; идиопатический и органический. Врожденный гипопитуитаризм (ГП) может быть следствием патологии генов, ассоциированных с формированием гипоталамо-гипофизарной оси, развитием передней доли гипофиза, генов, регулирующих синтез и секрецию СТГ; может быть составной частью синдромов дефекта срединных структур головного мозга. Причиной приобретенного ГП являются опухоли центральной нервной системы, из них наиболее частая — краниофарингиома; облучение головы и шеи по поводу злокачественных опухолей; химиотерапия; инфекционные заболевания головного мозга (энцефалит, менингит); токсоплазмоз; сосудистая патология (аневризмы сосудов в гипоталамо-гипофизарной области) и др. [6].

Диагностика гипопитуитаризма

Перед проведением специализированного эндокринологического обследования низкорослого ребенка должны быть исключены все другие причины низкорослости [1, 2, 4—6]:

— тяжелые соматические заболевания в состоянии декомпенсации, способные 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;

— синдромальная низкорослость; у всех девочек с задержкой роста требуется обязательное исследование кариотипа вне зависимости от наличия или отсутствия фенотипических признаков синдрома Шерешевского—Тернера;

— эндокринные заболевания в состоянии декомпенсации: первичный гипотиреоз, гиперкортицизм, сахарный диабет.

Антропометрия

Выраженная низкорослость

— Дефицит роста: рост <–2.0 SDS (по критериям ВОЗ или программе Auxology [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.

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

Низкая скорость роста

При SDS роста <–2:

— SDS скорости роста <–1,0 от популяционной средней для соответствующего хронологического возраста и пола;

— ИЛИ снижение SDS роста в течение 1 года более чем на 0,5.

При отсутствии низкорослости (SDS роста >–2):

— скорость роста за 1 год <–2 SDS от популяционной средней для соответствующего хронологического возраста и пола;

— ИЛИ скорость роста за 2 года <–1,5 SD от популяционной средней для соответствующего хронологического возраста и пола.

Примечание. При выявлении выраженного замедления темпов роста, первостепенное значение имеет МРТ головного мозга, которая проводится перед проведением СТГ-стимулирующих проб.

Костный возраст

Задержка костного созревания на 2 года и более от хронологического.

Магнитно-резонансная томография головного мозга

Проводится до СТГ-стимуляционных проб при подозрении на объемный процесс головного мозга, в остальных случаях — после гормональной верификации соматотропной недостаточности.

Диагностика недостаточностей гормонов гипофиза

Вторичный гипотиреоз. Подтверждает диагноз вторичного гипотиреоза сниженный свободный Т4, зафиксированный как минимум в двух образцах крови на фоне нормального, сниженного или умеренно повышенного ТТГ.

Вторичный гипокортицизм. Наличие вторичного гипокортицизма подтверждает:

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

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

— **или** низкий стимулированный уровень корти-золана фоне пробы с инсулином **(табл. 1)**.

Вторичный гипогонадизм. Наличие вторичного гипогонадизма подтверждают:

Таблица 1. **Концентрация кортизола в крови на фоне стимулирующей пробы с инсулином**

Концентрация кортизола, нмоль/л	<300	300—550	>550
Интерпретация	Наличие гипокортицизма подтверждается	Наличие гипокортицизма вероятно	Наличие гипокортицизма исключается
Тактика	Заместительная терапия глюкокортикоидами	Наблюдение в динамике. Возможно применение глюкокортикоидов коротким курсом на фоне стрессовых ситуаций и интеркуррентных заболеваний	

— отсутствие признаков полового развития при костном возрасте 13 лет у мальчиков и 12 лет у девочек;

— низкие базальные концентрации ЛГ, ФСГ, половых гормонов;

— отсутствие подъема ЛГ и ФСГ на стимуляцию аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона:

— Бусерилин по 1 дозе (0,15 мг) в каждый носовой ход, определение ЛГ, ФСГ в каждой временной точке забора крови: 0, 1, 4 ч;

— Диферелин 0,1 мг подкожно, определение ЛГ, ФСГ в каждой временной точке забора крови: 0, 1, 4 ч.

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

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

Центральный несахарный диабет. Наличие центрального несахарного диабета подтверждают:

— полиурия **(табл. 2)**.

Таблица 2. **Полиурия у детей**

Возраст	Суточный диурез, мл
Новорожденные	>150 мл/кг/сут
До 2 лет	>100—110 мл/кг/сут
Дети старшего возраста	>2 л/м^2/сут или 40—50 мл/кг/сут

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

Примечание: При отсутствии возможности лабораторного определения осмоляльности сыворотки и мочи, можно воспользоваться расчетным методом:

Осмоляльность мочи рассчитывается по формуле:

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

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

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

— нормальный или повышенный (>300 мосмоль/кг) уровень осмоляльности сыворотки и/или нормальный или повышенный (выше верхней границы нормы) уровень натрия сыворотки;

— результаты пробы с ограничением жидкости: повышение уровня натрия выше верхней границы нормы, при этом осмоляльность сыворотки становится больше осмоляльности мочи;

— наличие эффекта от введения десмопрессина (оценивается через 4 ч после введения) **(табл. 3)**:

— соотношение осмоляльности мочи к осмоляльности сыворотки >1,5;

— ***или*** осмоляльность мочи > 600 мосмоль/кг;

— ***или*** увеличение относительной плотности мочи >1010.

Примечание:

Таблица 3. **Применяемые для диагностики несахарного диабета дозы десмопрессина**

0,1 мг	Десмопрессин для перорального применения
60 мкг	Десмопрессин для сублингвального применения
по 10 мкг (по 1 впрыску) в каждый носовой ход	Десмопрессин в виде назального спрея

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.

СТГ-дефицит

ИФР-I

Низкая концентрация ИФР-I (ниже нижней границы референсных значений для соответствующего хронологического возраста и пола) только в совокупности с результатами СТГ-стимулирующих тестов подтверждает дефицит СТГ при исключении других причин низких значений данных показателей. Нормальные значения ИФР-I не исключают наличия соматотропной недостаточности.

СТГ-стимулирующие пробы

Критерием диагностики СТГ-дефицита являются результаты СТГ-стимулирующих проб.

— Однократное измерение базального уровня СТГ в крови, определение ночной спонтанной секреции СТГ не имеют диагностического значения [7].

— СТГ-стимулирующие пробы проводятся после комплексного обследования ребенка и исключения всех других возможных причин низкорослости: тяжелых соматических заболеваний, синдромальной и сопутствующей эндокринной патологии, костно-хрящевых дисплазий. Дефицит других тропных гормо-

 DOI: https://dx.doi.org/10.14341/probl0091

Таблица 4. **СТГ-стимулирующие пробы, используемые для диагностики соматотропной недостаточности у детей**

Фарм. препарат	Доза, метод введения	Схема забора крови, мин	Побочные эффекты
Клофелин	0,15 мг/м^2 *per os*	0, 30, 60, 90, 120	Сонливость, снижение АД, брадикардия
Инсулин	0.1 Ед/кг в/в струйно	0, 15, 30, 45, 60, 90	Гипогликемия
L-ДОПА	125 мг (при массе тела <15 кг) 250 мг (при массе тела 15—35 кг) 500 мг (при массе тела > 35кг) *per os*	0, 30, 60, 90, 120	Тошнота, рвота, головокружение, головная боль, боли в животе
Глюкагон (применяется только у детей до 6-летнего возраста)	30 мкг/кг, но не больше 1 мг, п/к	0, 30, 60, 90, 120, 150	Тошнота, рвота, боли в животе, повышение АД, тахикардия, гипогликемия

Примечание: результаты пробы с инсулином считаются достоверными при достижении адекватной гипогликемии: концентрация глюкозы в плазме < 2,5 ммоль/л или ее снижение на 50% от исходного уровня.

нов, помимо дефицита СТГ, должен быть компенсирован.

— Диагностический уровень пика СТГ в крови составляет менее 10 нг/мл; тотальный дефицит СТГ менее 7 нг/мл, парциальный дефицит СТГ: 7—10 нг/мл.

— Для провокационных проб используются клофелин, инсулин, L-ДОПА, глюкагон **(табл. 4)**. В качестве первой пробы предпочтительнее использовать клофелин.

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

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

— У детей до 5 лет следует избегать пробы с инсулином, при необходимости ее проведения доза инсулина должна быть снижена до 0,05—0,07 ЕД/кг. Проба с инсулином противопоказана при выраженной гипогликемии (базальный уровень сахара крови <3 ммоль/л), эпилепсии и/или лечении ее в анамнезе, текущей терапии противоэпилептическими препаратами, патологии сердца. В этих случаях проводится проба с глюкагоном (применяется только у детей до 6-летнего возраста). Диагностический уровень СТГ-дефицита на пробе с глюкагоном: менее 7 нг/мл [8].

— При выявлении на первой пробе пика выброса СТГ >10 нг/мл (для пробы с глюкагоном >7 нг/мл) вторая проба не проводится, диагноз СТГ-дефицита исключается.

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

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

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

— умеренном отставании в росте: SDS роста от –2,00 до –2,99;

— отставании костного созревания на 0—3 года;

— отсутствии других (кроме СТГ) тропных недостаточностей в связи с высоким процентом ложноотрицательных результатов целесообразно следующее [9—13]:

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

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

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

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

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

— Один СТГ-стимулирующий тест является достаточным при обязательном наличии **двух из четырех** условий **(рис. 1)**.

— СТГ-стимулирующие тесты можно **не проводить** при обязательном наличии **одного из трех** условий **(рис. 2)**.

Молекулярно-генетическое исследование

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

I.	значительный дефицит роста (<–3 SDS)
II.	низкий уровень ИФР-I в крови
III.	как минимум одна дополнительная (помимо СТГ) тропная недостаточность
IV.	врожденный дефект гипоталамо-гипофизарной области по МРТ: • «триада» (гипоплазия аденогипофиза, эктопия нейрогипофиза, аплазия/гипоплазия гипофизарной ножки) или • оперативное лечение опухоли гипоталамо-гипофизарной области в анамнезе или • облучение области «голова–шея» в анамнезе

Рис. 1. **Условия, позволяющие диагностировать СТГ-дефицит на основании одного СТГ-стимулирующего теста.**

I.	обязательное наличие трех из четырех составляющих: 1. значительный дефицит роста (<–3 SDS); 2. как минимум, одна дополнительная (помимо СТГ) тропная недостаточность; 3. низкая концентрация ИФР-I в крови; 4. врожденный дефект гипоталамо-гипофизарной области по данным МРТ: «триада» или оперативное лечение опухоли гипоталамо-гипофизарной области в анамнезе или облучение области «голова–шея» в анамнезе
II.	наличие у пациента мутаций генов, ассоциированных с развитием гипопитуитаризма (*GH1, GHRHR, HESX1; LHX3; PROP1; POU1F1[PIT1]* и др.)
III.	у детей до 3 лет (при обследовании по поводу спонтанных гипогликемий) при концентрации СТГ не выше 5 нг/мл на фоне гипогликемии и наличии, как минимум, одной дополнительной (помимо СТГ) тропной недостаточности и/или «триады» на МРТ *Примечание:* наличие только сниженной концентрации СТГ на фоне гипогликемии недостаточно для диагностики дефицита СТГ [14]

Рис. 2. **Условия, позволяющие диагностировать СТГ-дефицит без проведения СТГ-стимулирующих тестов.**

Лечение соматотропной недостаточности

Дозировка

Доза соматропина при СТГ-дефиците у детей и подростков составляет 0,025—0,033 мг/кг/сут [15—22]. При тотальной соматотропной недостаточности, особенно у детей младшего возраста, начинать терапию соматропином целесообразно с более низких доз: 25—50% от заместительной, постепенно увеличивая ее в течение 3—6 мес до оптимальной. У детей, имеющих дефицит роста при вступлении в пубертат, возможно увеличение дозы до 0,045—0,05 мг/кг/сут [22].

Соматропин вводится подкожно, регулярно, в соответствии с инструкцией по применению конкретного препарата.

Противопоказания

Применение соматропина противопоказано при:

— закрытых зонах роста (в заместительных ростовых дозах);

— наличии активных злокачественных новообразований, прогрессирующем росте интракраниальных опухолей;

— гиперчувствительности к любым составляющим препарата или растворителя.

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

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

 DOI: https://dx.doi.org/10.14341/probl0091

Побочные эффекты

Многолетний отечественный и зарубежный опыт по изучению побочных эффектов применения соматропина у детей с дефицитом СТГ показал безопасность данного лечения. Выраженные побочные эффекты на фоне терапии соматропином у детей очень редки [23, 24]. Они включают отеки, артралгию, доброкачественную внутричерепную гипертензию [25], препубертатную гинекомастию, сколиоз [26] и эпифизеолиз головки бедренной кости [27, 28]. Как правило, побочные явления наблюдаются через 2 нед после начала терапии соматропином. При развитии побочных явлений может быть уменьшена доза соматропина (на 30—50%) либо лечение временно отменено (зависит от выраженности клинической картины) до полного исчезновения нежелательных симптомов.

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

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

Терапия соматропином не увеличивает онкориски у детей, не имеющих дополнительных факторов онко-риска; может обладать легким или отсутствующим эффектом на увеличение частоты или ускорение развития вторичных опухолей у пациентов, ранее лечившихся по поводу рака, особенно в случаях применения краниального облучения [23, 29—34].

Мониторинг детским эндокринологом

Мониторинг детей и подростков с ГП, получающих лечение соматропином, должен осуществляться регулярно детским эндокринологом по месту жительства. Кратность осмотра врача 1 раз в 3 мес (первые 6 мес), затем 1 раз в 6 мес. Основными параметрами мониторинга являются:

— определение ростового ответа на лечение соматропином;

— коррекция дозы соматропина;

— мониторинг за возможным присоединением дополнительных тропных недостаточностей, а при их наличии контроль их компенсации;

— оценка побочных эффектов.

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

— увеличение абсолютных показателей роста;

— динамика SDS роста;

— динамика скорости роста.

Гормональный статус. Гормональный мониторинг с частотой 1 раз в 6—12 мес включает контроль в крови уровней:

— свободного Т4;

— кортизола (за исключением пациентов с диагностированным гипокортицизмом и получающих заместительную терапию глюкокортикоидами);

— эстрадиола/тестостерона (у пациентов с диагностированным гипогонадизмом, получающих заместительную терапию половыми стероидами);

— инсулина (у подростков с избыточной массой тела) [35, 36];

— ИФР-I (целевой уровень на фоне терапии соматропином не должен превышать верхней границы референсных значений для соответствующего возраста и пола) [26, 37].

Биохимические показатели:

— глюкоза, АЛТ, АСТ, общий билирубин, белок — 1 раз в 12 мес;

— гликированный гемоглобин — у пациентов, находящихся в группе риска развития сахарного диабета (имеющих нарушенную толерантность к глюкозе, избыточную массу тела/ожирение, отягощенную наследственность) — 1 раз в 12 мес [23, 38, 39].

Клинический анализ крови, мочи: 1 раз в 12 мес.

Глазное дно. Консультация офтальмолога с осмотром глазного дна показана до и в процессе лечения соматропином (1 раз в 12 мес). При появлении симптомов доброкачественной внутричерепной гипертензии (головная боль, тошнота, рвота, нарушение зрения: двоение в глазах, расплывчатое видение) консультация офтальмолога проводится внепланово [25].

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

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

Лечение сопутствующих тропных недостаточностей

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

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

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

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

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

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

Сроки прекращения терапии Соматропином

Ростстимулирующая терапия соматропином прекращается при [15—18, 22]:

— снижении скорости роста менее 2 см/год на фоне лечения;

— закрытии эпифизарных зон роста: достижении костного возраста 14—15 лет у девочек и 16—17 лет у мальчиков.

Ростстимулирующая терапия соматропином прекращается в более ранние сроки при:

— достижении генетически прогнозируемого роста, но не выше 170 см у девочек, 180 см у мальчиков;

— желании пациента и его родителей/законных представителей, удовлетворенных достигнутым результатом конечного роста.

Ре-диагностика СТГ-дефицита

Ре-диагностику следует проводить после достижения конечного роста, через 1—3 мес перерыва в лечении соматропином [40].

Нуждаются в ре-диагностике пациенты [41—44]:

— с изолированным СТГ-дефицитом, при наличии нормального уровня ИФР-I (на фоне отмены соматропина) и не имеющие молекулярно-генетического подтверждения диагноза

— имеющие 1 (помимо СТГ) тропную недостаточность при наличии нормального уровня ИФР-I (на фоне отмены соматропина) и не имеющие молекулярно-генетического подтверждения диагноза.

В ре-тестировании используется проба с инсулином; диагностический уровень СТГ составляет менее 5 нг/мл [45—47].

При наличии дополнительной (помимо СТГ) тропной недостаточности ре-тест должен проводиться на фоне ее компенсации.

Не нуждаются в ре-диагностике пациенты с [41, 42, 45, 48]:

— двумя (помимо СТГ) тропными недостаточностями и более;

— приобретенными гипоталамо-гипофизарными повреждениями вследствие операций на гипофизе и облучения гипоталамо-гипофизарной области (при условии низкого уровня ИФР-I на фоне отмены соматропина);

— «триадой» на МРТ;

— дефектами генов системы «СТГ-ИФР-I».

В случае подтверждения дефицита СТГ лечение соматропином возобновляется в метаболических дозах, составляющих 0,01—0,003 мг/кг/сут под контролем уровня ИФР-I в крови (измерение 1 раз в 6 мес), показатель не должен превышать верхней границы референсного значения для соответствующего возраста и пола.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с разработкой данного консенсуса и его публикацией.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Российская академия медицинских наук, Министерство здравоохранения и социального развития РФ, Российская ассоциация эндокринологов. *Диагностика и лечение соматотропной недостаточности у детей. Национальный Консенсус*. — М. 2005. [Russian Academy Of Medical Sciences, Ministry Of Health And Social Development Of The Russian Federation, Russian Association Of Endocrinologists. *Diagnostika i lechenie somatotropnoy nedostatochnosti u detey. Natsional'nyy Konsensus*. Moscow. 2005. (In Russ.)].

2. Growth Hormone Research S. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):3990-3993. doi: https://doi.org/10.1210/jcem.85.11.6984

3. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(6):1587-1609. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2011-0179

4. Нагаева Е.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гипопитуитаризма у детей и подростков. // *Проблемы эндокринологии*. — 2013. — Т. 59. — № 6. — С. 27-43. [Nagaeva EV. Clinical guidelines on diagnostics and treatment of hypopituitarism in children and adolescences. *Problems of Endocrinology*. 2013;59(6):27-43. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.14341/probl201359627-43

5. Grimberg A, Divall SA, Polychronakos C, et al. 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(6):361-397. doi: https://doi.org/10.1159/000452150

6. Дедов И.И., Петеркова В.А. *Детская эндокринология*. — Москва: Универсум Паблишинг; 2006. [Dedov II, Peterkova VA. *Detskaya Endokrinologiya*. Moscow: Universum Publishing; 2006. (In Russ.)].

7. Rose SR, Ross JL, Uriarte M, et al. The advantage of measuring stimulated as compared with spontaneous growth hormone lev-

els in the diagnosis of growth hormone deficiency. *N Engl J Med*. 1988;319(4):201-207. doi: https://doi.org/10.1056/Nejm198807283190403

8. Secco A, Di Iorgi N, Napoli F, et al. The glucagon test in the diagnosis of growth hormone deficiency in children with short stature younger than 6 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(11):4251-4257. doi: https://doi.org/10.1210/Jc.209-0779
9. Butenandt O, Kunze D. Growth velocity in constitutional delay of growth and development. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2010;23(1-2). doi: https://doi.org/10.1515/Jpem.2010.23.1-9.12
10. 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. doi: https://doi.org/10.1210/jcem.74.2.1346143
11. Martinez AS, Domene HM, Ropelato MG, 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. doi: https://doi.org/10.1210/jcem.85.11.6928
12. 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. doi: https://doi.org/10.1210/jcem.79.2.8045974
13. Gone EN, 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). doi: https://doi.org/10.1515/jpem.2008.21.10.963
14. Kelly A, Tang R, Becker S, Stanley CA. 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. doi: https://doi.org/10.1542/peds.2008-0806
15. Root AW, 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. doi: https://doi.org/10.1159/000322881
16. Reiter EO, Price DA, 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. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2005-2284
17. Carel JC. 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):70-70. doi: https://doi.org/10.1136/bmj.325.7355.70
18. 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. doi: https://doi.org/10.1530/eje.0.1480515
19. Juul A, Bernasconi S, Clayton PE, et al. European audit of current practice in diagnosis and treatment of childhood growth hormone deficiency. *Horm Res*. 2002;58(5):233-241. doi: https://doi.org/10.14341/probl201359627-43
20. Sas TC, De Ridder MA, Wit JM, 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. doi: https://doi.org/10.1159/000281323
21. Kristrom B, Aronson AS, 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. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2008-1503
22. Mauras N, Attie KM, Reiter EO, et al. High dose recombinant human growth hormone (GH) treatment of GH-deficient patients in puberty increases near-final height: s randomized, multicenter trial. Genentech, Inc., Cooperative Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(10):3653-3660. doi: https://doi.org/10.1210/jcem.85.10.6906
23. Bell J, Parker Kl, Swinford Rd, Et Al. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):167-177. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2009-0178
24. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P. Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGSs database. *Horm Res*. 2007;68 Suppl 5:41-47. doi: https://doi.org/10.1159/000110474
25. Malozowski S, Tanner LA, Wysowski DK, et al. Benign intracranial hypertension in children with growth hormone deficiency treated with growth hormone. *J Pediatr*. 1995;126(6):996-999. doi: https://doi.org/10.1016/s0022-3476(95)70232-6
26. Cohen P, Bright GM, Rogol AD, 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. doi: https://doi.org/10.1210/jcem.87.1.8150
27. Mostoufi-Moab S, Isaacoff EJ, 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. doi: https://doi.org/10.1002/pbc.24667
28. Vedi A, Neville K, Johnston K, et al. Slipped capital femoral epiphyses after total body irradiation. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(6):1140. doi: https://doi.org/10.1002/pbc.24895
29. Carel JC, 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. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2011-1995
30. Savendahl L, Maes M, Albertsson-Wikland K, Et Al. Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden: preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGhE Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(2):E213-2E17. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2011-2882
31. Wilton P, Mattsson AF, 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. doi: https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.02.028
32. 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. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2015-3951
33. Sklar CA, Mertens AC, 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. doi: https://doi.org/10.1210/jcem.87.7.8606
34. Karavitaki N, Warner JT, Marland A, et al. GH replacement does not increase the risk of recurrence in patients with craniopharyngioma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(5):556-560. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02508.x
35. Boulware SD, 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. doi: https://doi.org/10.1210/jcem.82.10.4302

36. Bareille P, Azcona C, Matthews DR, 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. doi: https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1999.00765.x
37. Burgers AM, Biermasz NR, Schoones JW, 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. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2011-1377
38. Cutfield WS, 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. doi: https://doi.org/10.1016/s0140-6736(99)04055-6
39. Dahlgren J. Metabolic benefits of growth hormone therapy in idiopathic short stature. *Horm Res Paediatr*. 2011;76 Suppl 3:56-58. doi: https://doi.org/10.1159/000330165
40. 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. doi: https://doi.org/10.1067/mpd.2002.122729
41. 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. doi: https://doi.org/10.1210/jcem.84.4.5614
42. Hartman ML, Crowe BJ, Biller BM, 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. doi: https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8216
43. Toogood AA, Beardwell CG, Shalet SM. The severity of growth hormone deficiency in adults with pituitary disease is related to the degree of hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41(4):511-516. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb02583.x
44. Attanasio AF, Howell S, Bates PC, 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. doi: https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2002.01515.x
45. 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. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2009-0602
46. 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. doi: https://doi.org/10.1530/eje.1.01873
47. Quigley CA, Zagar AJ, Liu CC, 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. doi: https://doi.org/10.1186/1687-9856-2013-6
48. Banerjee I, Tudorancea A, Scanlon MF, Gregory JW. 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). doi: https://doi.org/10.1515/jpem.2005.18.10.943

Рукопись получена: 04.11.2018
Одобрена к публикации: 10.12.2018

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

***Нагаева Елена Витальевна**, к.м.н. [Elena V. Nagaeva, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм.Ульянова, 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, Moscow, 117036, Russia]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6429-7198; eLibrary SPIN: 4878-7810; e-mail: nagaeva_ev@mail.ru

Ширяева Татьяна Юрьевна, к.м.н. [Tatiana Y. Shiryaeva, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2604-1703; eLibrary SPIN: 1322-0042; e-mail: tasha-home@list.ru

Петеркова Валентина Александровна, академик РАН [Valentina A. Peterkova, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5507-4627; eLibrary SPIN: 4009-2463; e-mail: peterkovava@hotmail.com

Тюльпаков Анатолий Николаевич, д.м.н. [Anatoly N. Tiulpakov, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8500-4841; eLibrary SPIN: 8396-1798; e-mail: anatolytiulpakov@gmail.com

Кияев Алексей Васильевич, д.м.н. [Alexey V. Kiiaev, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5578-5242; eLibrary SPIN: 7092-7894; e-mail: thyroend@mail.ru

Петряйкина Елена Ефимовна, профессор [Elena E. Petryaykina, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8520-2378; eLibrary SPIN: 5997-7464; e-mail: lepet_morozko@mail.ru

Башнина Елена Борисовна, профессор [Elena B. Bashnina, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7063-1161; eLibrary SPIN-код: 5568-0690, e-mail: bashnina@mail.ru

Малиевский Олег Артурович, профессор [Oleg A. Malievsky, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2599-0867; eLibrary SPIN-код: 6813-5061; e-mail: malievsky@list.ru

Таранушенко Татьяна Евгеньевна, профессор [Tatyana E. Taranushenko, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2500-8001; eLibrary SPIN-код: 4777-0283; e-mail: tetar@rambler.ru

Кострова Ирина Борисовна [Irina B. Kostrova, MD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0112-3785; eLibrary SPIN-код: 9224-7047; e-mail: ira-kostrova@mail.ru

Шапкина Любовь Александровна, профессор [Lyubov A. Shapkina, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7333-9089; eLibrary e-mail: shapkinala@mail.ru

Безлепкина Ольга Борисовна, профессор [Olga B. Bezlepkina, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9621-5732; eLibrary SPIN: 3884-0945; e-mail: Olgabezlepkina@mail.ru

Дедов Иван Иванович, академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8175-7886; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю., Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Тюльпаков А.Н., Стребкова Н.А., Кияев А.В., Петряйкина 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. — Т. 64. — №6. — С. 402-411. doi: https://doi.org/10.14341/probl10091

TO CITE THIS ARTICLE:
Nagaeva EV, Shiryaeva TY, Peterkova VA, Bezlepkina OB, Tiulpakov AN, Strebkova NA, Kiiaev AV, Petryaykina EE, Kalinchenko NY, Bashnina EB, Malievsky OA, Taranushenko TE, Kostrova IB, Shapkina LA, Dedov II. Russian national consensus. Diagnostics and treatment of hypopituitarism in children and adolescences. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(6):402-411. doi: https://doi.org/10.14341/probl10091