

ИНФОРМАЦИЯ ЗА:**Наименование на заболяването****ХИПОПИТУИТАРИЗЪМ****Определение на заболяването**

Хипопитуитаризмът представлява състояние на частична или пълна недостатъчност в секретията на един или повече питуитарни хормони. Това е полиетиологично заболяване, което може да настъпи вследствие на: генетични дефекти; анатомични аномалии в областта на хипоталамуса и/или хипофизата; пространство заемащи процеси с такава локализация; съдови нарушения; инфилтративни процеси; имунологични нарушения; инфекции; черепно-мозъчни травми; ятрогенни въздействия (оперативна интервенция, лъчелечение); идиопатичен хипопитуитаризъм. Клиничната картина е съчетание на два синдромокомплекса - на хормоналния дефицит и на етиологичния процес. Дефицитът на растежен хормон при децата се извява със забавяне на растежа и затлъстяване, а при възрастните – с намален физически капацитет, висцерално затлъстяване, намалена мускулна маса, дислипидемия, въглехидратни нарушения, повишен атерогенен и сърдечно-съдов риск, намалена костна минерална плътност. Гонадотропният дефицит в детска възраст води до забавяне в пубертетното развитие; при мъжете – до нарушен фертилитет, импотентност, намалено либидо, тестикларна хипотрофия, намалена костна минерална плътност и нарушена еритропоеза; при жените – до олиго-аменорея, инфертилитет, намалено либидо, диспареуния, атрофия на млечните жлези, остеопороза и ранна атеросклероза. Тиреотропният дефицит в детството се характеризира със забавяне на растежа; у възрастните – с умора, сънливост, брадикардия, зиморничавост, констипация, брадикардия. Кортикотропният дефицит се проявява с астено-адинамия, безапетитие, коремни болки, гадене, повръщане, редуция на тегло, миалгии, ортостатизъм, хипогликемия. Дефицитът на пролактин води до липса на лактация, но рядко хипопитуитаризмът се съчетава с повишени нива на серумния пролактин вследствие прекъсване на инхибиторния допаминергичен контрол от хипоталамуса със съответните последиствия върху гонадотропната ос. Дефицитът на антидиуретичен хормон предизвиква полидипсия, полиурия и никтурия. Лечението на хипопитуитаризма е комплексно - етиологично (когато такова е възможно) и хормонозаместващо, както и обучение на пациентите и техните близки.

Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)**E23.0****Код на заболяването по Orpha code****ORPHA90695**

Епидемиологични данни за заболяването в Република България

Базирайки се на данните от публикуваните епидемиологични мета-анализи, в България хипопитуитаризмът засяга между 2000 и 3000 души, като всяка година възникват 150-300 нови случая. Дори и при навременна диагностика и адекватно лечение заболелите са изложени на 2-4 пъти по-висок риск от сърдечно- и мозъчносъдова заболеваемост и смъртност, като това важи в особена степен за жените и по-младите пациенти.

Хипопитуитаризъм от 0-18 години

Според Л. Пенева хипопитуитаризъм се среща при 6.82/100 000, респ. 1:19 000 новородени (1984). Преобладават пациентите с комбиниран /множествен/ тропен дефицит-73%. Предилекционно е засегнат мъжкия пол; съотношението момчета: момичета е 2:1. Изолиран дефицит на растежен хормон се установява при 26.5% от пациентите с хипосоматотропизъм.

Съществен е относителния дял на фамилните форми - 14.3%, а 62.9% от тогава диагностицираните пациенти се класифицират като „идиопатичен хипосоматотропизъм“.

Все повече се налага становището, че хипосоматотропизмът е с честота 1:3-4000 новородени. Екстраполирано върху ежегодната раждаемост в България, това би означавало диагностицирането на нови 18-25 деца годишно.

Липсват епидемиологични проучвания през последните две десетилетия за разпространението на заболяването до 18 годишна възраст.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Пенева, Л. Хипосоматотропизъм в детската и юношеска възраст. - Докторска дисертация, София, 1984.

Моля, подкрепете информацията за епидемиологичните данни за заболяването в България с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз

Болестността при хипопитуитаризма се оценява на 290 до 455 случая на 1 000 000 души, със заболеваемост между 20 и 40 случая на 1 000 000 души. Хипопитуитаризмът е свързан с повишена смъртност в сравнение с общата популация и то сновно за сметка на сърдечно- и мозъчносъдовите заболявания. Стандартизираната честота на смъртност (SMR) варира между 1.2 и 3.4 за мъжете и 1.3 и 4.5 за жените, и е значително по-висока при по-младите пациенти.

Хипопитуитаризъм от 0-18 години

Данните са оскъдни по отношение на национални популационни проучвания с единни диагностични и класификационни критерии. Подобно проучване е проведено в Дания за периода 1980-1999. Установена е значимо по-висока заболяемост от 2.58 (CI 95% 2.3-2.88) за момчетата ($p < 0.001$) и 1.7 (95% CI 1.48-1.96) за момичетата.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Pappachan JM, Raskauskiene D, Kutty VR, Clayton RN. Excess mortality associated with hypopituitarism in adults: a meta-analysis of observational studies. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Apr;100(4):1405-11.
2. Fernandez-Rodriguez E, Lopez-Raton M, Andujar P, Martinez-Silva IM, Cadarso-Suarez C, Casanueva FF, Bernabeu I. Epidemiology, mortality rate and survival in a homogeneous population of hypopituitary patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2013

Feb;78(2):278-84.

3. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, Bates AS, Stewart PM. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev.* 2010 Jun;31(3):301-42.
4. Stochholm K, Gravholt CH, Laursen T, Jørgensen JO, Laurberg P, Andersen M, Kristensen LØ, Feldt-Rasmussen U, Christiansen JS, Frydenberg M, Green A. Incidence of GH deficiency - a nationwide study. *Eur J Endocrinol* 2006 Jul;155(1):61-71.

Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето

С болестност между 290 и 455 случая на 1 000 000 души по данни от мета-анализи на редица европейски епидемиологични проучвания, хипопитуитаризмът отговаря на дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето, а именно: „заболяване, което е с разпространение не повече от 5 на 10 000 души от населението на Европейския съюз“.

Критерии за диагностициране на заболяването

Диагнозата хипопитуитаризъм се поставя: 1) по анамнестични и клинични данни; 2) при наличие на доказателства за хормонален дефицит; 3) при наличие на причина за увреждане в областта на хипоталамуса и/или хипофизата.

При *децата* се различават вродените форми, напр. резултат от генетичните дефекти, засягащи различни етапи в синтеза, секрецията и действието на питуитарните хормони, техните рилизинг-хормони, както и анатомични аномалии на хипоталамо-хипофизната област. Съществуват и синдромни форми със съчетани множествени аномалии извън хипоталамо-хипофизарната област.

При придобитите форми най-чести са тумори като краниофарингеоми, астроцитомии и глиобластоми. В зависимост от степента на дефицита на растежния хормон се различават парциалните от тоталните форми. Соматотропинят дефицит може да бъде перманентен или преходен.

Засегната може да бъде синтезата и/или секрецията на един или няколко тропни хормона. Възможно е да има в определени случаи фамиленост, в други е налице спорадично заболяване.

У *възрастните* хипопитуитаризмът в преобладаващата си част е вследствие на тумори в областта на хипоталамуса и хипофизата и свързаното с тях оперативно и/или лъчелечение. Пространство заемащите процеси в хода на разрастването си унищожават нормалната хипофизна тъкан и/или нарушават производството или транспорта на хипоталамичните хормони до хипофизата. Поради постепенното развитие на туморните процеси картината на хипопитуитаризъм по правило се разгръща бавно, което може да забави поставянето на диагнозата. Изключение са случаите на апоплексия в хипофизен тумор, при които поради рязко уголемяване на формацията и внезапното изключване на питуитарната функция настъпва драматично влошаване на състоянието, застрашаващо живота на болните.

При по-честия случай, когато болестният процес се развива бавно и постепенно, отпадането на хипофизната функция и съответната клинична картина (подробно описана по-горе) се разгръщат в определен ред съобразно жизнената важност на отделните периферни ендокринни жлези, регулирани от хипофизата. Обикновено най-рано могат да бъдат диагностицирани хипосоматотропизъм и хипогонадизъм, следвани от централен хипотиреоидизъм, а последно се установява вторичен хипокортицизъм. Регистрирането на ниски пролактинови нива е признак за много тежко засягане на хипофизната тъкан, а развитие на инсипиден диабет е характерно за лезии, ангажиращи

хипоталамуса и/или ствола на хипофизата. Диагнозата на хормоналния дефицит се базира на изследване на базалните нива на хипофизните и периферните хормони; плазмен, уринен осмолалитет и клирънс на свободната вода; извършването на стимулационни тестове (подробно описани по-долу).

Освен от хормоналните изследвания диагнозата се подпомага и от търсенето на прояви, свързани с етиологичния фактор - главоболие, повишено интракраниално налягане, зрителни нарушения, клиника на други автоимунни ендокринни заболявания и т.н.

При засягане на хипоталамуса, наред със съответните хормонални дефицити, могат да се установят и нарушения в контрола на апетита, теглото, телесната температура, съня и вазомоториката.

С оглед изясняване етиологията на хипопитуитаризма, освен хормонални изследвания следва да бъдат извършени още образна диагностика на хипоталамо-хипофизната област, невроофтальмологично изследване, генетични изследвания и др.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Препоръки за добра клинична практика при хипопитуитаризъм, Българско дружество по ендокринология, 2014 год
2. Alvarez-Escolá C, Fernández-Rodríguez E, Recio-Córdova JM, Bernabéu-Morón I, Fajardo-Montañana C; Area for the Study of Endocrinology, Spanish Society for Endocrinology and Nutrition. Consensus document of the Neuroendocrinology area of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition on management of hypopituitarism during transition. *Endocrinol Nutr.* 2014 Feb;61(2):68.e1-68.e11.

Алгоритми за диагностициране на заболяването

При децата

От анамнезата имат значение неонатални прояви /микропенис при момчетата, хипогликемии, пролонгиран иктер, директна хипербилирубинемия, травматично, особено седалищно раждане/, извън неонаталния период облъчване, травми, инфекции на ЦНС, консангвинитет или засегнат друг семеен член, хипоплазия на срединните лицеви структури;

От физикалното изследване насочват съчетанието от пропорционален нисък ръст без изоставане в НПП, акромикрия, трункусно затлъстяване, хипоплазия на срединните структури на лицето, алабастерна, тънка кожа, висок глас. Липсващ спонтанен пубертет или забавяне на спонтанно отключен пубертет, насочват към съчетание на хипосоматотропизъм с хипогонадотропен хипогонадизъм.

Водещ симптом е ниският ръст.

- Предварително се изключват първичен хипотиреоидизъм, синдром на Търнер, скелетни дисплазии, наличие на хронични системни заболявания /напр. хистиоцитоза/ като подлежаща причина.

Ауксологичната оценка е комплексна и се базира на лонгитудиналното проследяване.

Критериите за предприемане на незабавно изследване на соматотропната секреция са:

- тежко изоставане в линеарния ръст ($SDS_h < -3$),
- ръст под 1.5 SDS от среднородителския ръст,
- ръст < -2 SDS и скорост на растеж през последната година под едно стандартно отклонение за съответната хронологична възраст,
- забавяне на ръста с повече от 0.5 стандартни отклонения за една година при деца над 2 годишна възраст.

В отделни случаи изоставането в линеарния ръст може да не е така изразено и да не надхвърля -2 стандартни отклонения. Индикации за изследване обаче са налице ако:

- скоростта на растеж е под 2 стандартни отклонения от средната в рамките на 1 година и
- под 1.5 стандартни отклонения за две години /случва се при дефицит на РХ с начало на изява в кърмаческа възраст или при придобит, дефицит на РХ/.
- при признаци насочващи към наличие на интракраниални лезии,
- множествен тропен дефицит, или
- неонатални симптоми

се предприемат също хормонални стимулационни тестове в съчетание с ЯМР на хипоталамо-хипофизарната област.

Децата под две годишна възраст по правило се подлагат на базално определяне на IGF-1 в съчетание с ЯМР на хипофизата и хипоталамуса, а не на фармакологични тестове за стимулация на РХ. Спонтанната хипогликемия е подходящ стимул за изследване на соматотропната секреция.

Молекулярно-генетични изследвания с оглед на прецизната етиологична диагноза придобиват все по-голяма актуалност и значение.

Насочващи данни за молекулярно-генетичен анализ: ранно начало на изоставането в линеарния ръст, фамилност и/или консангвинитет, високостепенно изоставане на ръста, екстремно нисък отговор на РХ след стимулация, изключително ниски IGF-1 и IGFBP3, централен хипотиреоидизъм, съчетан с отклонена секреция на пролактин и макроорхидизъм.

Визуализираща диагностика: костната възраст определена чрез рентгенография на лявата китка е част от рутинното изследване на дете след навършване на първата година.

Визуализация на ЦНС е необходима за изключване на туморни процеси, хипоплазия на оптичните нерви, септооптична дисплазия и др. аномалии в развитието на ЦНС. При потвърден изолиран или множествен тропен дефицит значение имат обема на хипофизата, анатомията на инфундибулума, локализацията на неврохипофизата. Метод на избор е ЯМР.

Рутинна лабораторна диагностика- вж. възрастни;

Биохимично верифициране на дефицита на РХ: стимулационните тестове се провеждат с помощта на стандартизирани протоколи, на гладно, от специализиран и опитен във функционалната диагностика екип, при непрекъснато проследяване на пациента. Задължително предварително условие е коригирането на централния хипотиреоидизъм. Използват се бързодействащ инсулин, аргинин, глюкагон, клонидин. За достатъчен стимул на РХ се приема намаляване на изходната пл. глюкоза с 50% при теста с инсулинова хипогликемия.

Дете с клинични критерии за дефицит на РХ трябва да покаже максимална концентрация на РХ под 10 µg/l в два различни стимулационни теста.

Определянето на РХ се базира основно на количеството на 22-kDa hGH чрез моноклонални антитела.

Липсва консенсус относно т.н. priming с полови стероиди, които да предхожда тестуването на соматотропната секреция около пубертета.

Диагнозата на тежкия дефицит на РХ обикновено не затруднява, тъй-като клиничните, ауксологични, биохимични и радиологични критерии са добре дефинирани. Диагнозата на по-леките форми остава едно предизвикателство, тъй-като може да се придружава от нормални концентрации на IGF-1, ЯМР без съществени отклонения и необходимост от продължително проследяване с няколкократно тестуване.

Други хормонални дефицити

Най-често е съчетанието централен хипотиреоидизъм с хипосоматотропизъм. В една част от случаите хипопитуитаризмът дължащ се на вроден множествен тропен дефицит първо се изявява като централен хипотиреоидизъм. В хода на заместителното

хормонално лечение през 2-3 месеца се проследяват всички тропни функции. Доказването на мутации в гените кодиращи PROP-1 или POUF-1 при даден пациент разрешава да се предскажа хода на заболяването.

Възрастни

На изследване подлежат пациенти, при които: 1) е доказан хипопитуитаризъм в детството (подлежат на повторна оценка след приключване на растежа, с изключение на пациентите с доказан генетичен дефект или структурна аномалия на хипоталамо-хипофизната област); 2) се установяват клинични признаци, насочващи към хипопитуитаризъм, както и 3) такива без характерна симптоматика, но с анамнеза за състояния, потенциално засягащи хипоталамо-хипофизната област – тумори, оперативна интервенция или лъчелечение, автоимунни и генетични нарушения, черепно-мозъчни травми, възпалителни и инфекциозни заболявания, съдови нарушения и др.

Диагностичният алгоритъм, в зависимост от суспектния етиологичен фактор, може да включва:

1. Анамнестични данни за настоящите оплаквания, миналите и придружаващи заболявания, фамилна анамнеза с акцент върху: ръст и темп на растеж спрямо връстниците; полово развитие, нарушения на менструалния цикъл, намалено либидо, еректилна дисфункция; промени в апетита, телесното тегло и съня; промени в артериалното налягане; главоболие, зрителни нарушения; анамнеза за: патологично протекли бременност (на майката) или раждане, травма на главата в миналото, тежко раждане или аборт с обилна кръвозагуба, липса на лактация в постпарталния период; анамнеза за братя/сестри или други близки родственици с нарушения във физическото и/или половото развитие
2. Физикално изследване с акцент върху: ръст, хабитус, телесни пропорции, разпределение на мастната тъкан, дисморфични стигми; кожа и видими лигавици; физиологични пигментации; окосмяване; артериално налягане, включително проба за ортостатизъм; андрологичен статус при мъже; състояние на млечните жлези, включително проба за галакторея при експресия (при жени и при мъже!); очедвигателни нарушения, периферно зрение
3. Рутинни лабораторни изследвания – ПКК, серумни електролити, плазмена глюкоза, липиден профил, серумен креатинин, чернодробни ензими, пикочна киселина; 24-часова диуреза
4. Хормонални изследвания – базални изследвания на хипофизни и периферни хормони и стимулационни тестове; характерна за хипопитуитаризма е констелацията от ниски периферни хормони при ниски или дори по-често нормални тропни хормони
 - Диагностика на хипосоматотропизма: при наличие на поне 3 други тропни дефицита, доказана генетична аномалия или необратима структурна лезия в хипоталамо-хипофизната област ниското за съответната възраст ниво на IGF-1 е достатъчно за поставяне на диагнозата; във всички останали случаи се налага извършването на стимулационен тест, като за „златен стандарт“ е определен тестът с инсулинова хипогликемия; когато той е противопоказан (при анамнеза за епилепсия, ИБС, преживян ОМИ или ИМИ, промени в ЕКГ, напреднала възраст) следва да се приложи тест с PXPX + Аргинин; при невъзможност за осъществяването и на такъв в събравение влиза и тестът с глюкагон;

при съмнение за изолиран хипосоматотропизъм е необходимо потвърждаването му посредством 2 стимулационни теста; преди извършването на стимулационните тестове е необходимо: да се преустанови евентуално предшестващо лечение с РХ за най-малко 1 месец и да се осигури адекватно заместване на останалите хипофизни дефицити; всички пациенти, при които в детството е доказан хипосоматотропизъм, подлежат на повторно изследване при преустановяване на растежа; нормалното за възрастта ниво на IGF-1 не изключва наличието на хипосоматотропизъм(!)

- Диагностика на хипогонадизма: изследване на ЛХ, ФСХ, тестостерон (задължително между 8 и 10 часа; желателно е поне двукратно изследване в различни дни) и естрадиол; по-рядко се налага изследване на прогестрон и SHBG (за определяне на свободната фракция на серумния тестостерон); Стимулационен тест с ЛХРХ; задължително е изследването на серумен пролактин с оглед изключване на хиперпролактинемия като възможна причина за хипогонадотропен хипогонадизъм
 - Диагностика на хипотиреоидизма: изследване на ТСХ и свободен Т4; типична за вторичния хипотиреоидизъм е констелацията от нисък свободен Т4 при нормален или по-рядко понижен ТСХ
 - Диагностика на хипокортицизма: изследване на АКТХ и сутрешен кортизол; стойности на серумния кортизол > 500 нмол/л изключват наличието на хипокортицизм; стойности < 100 нмол/л потвърждават наличието му; при стойности между 100 и 500 нмол/л се налага извършването на един от следните стимулационни тестове: 1) тест с инсулинова хипогликемия (при съмнение за хипокортицизм тестът следва да се извършва с по-ниска доза инсулин – 0.05-0.1 Е/кг); 2) стандартен тест със синактен (250 мкг); 3) синактенов тест в ниска доза (1 мкг); 4) тест с кортикотропин рилийзинг хормон
 - Диагностика на инсипидния диабет: плазмен и уринен осмолалитет, клирънс на свободната вода; проба с жадуване; тест с вазопресин за разграничаване на централен от нефрогенен инсипиден диабет; инсипиден диабет трябва да се подозира при диуреза > 4 л/24ч, относително тегло на урината < 1005, уринен осмолалитет < 200 мосм/кг и положителен клирънс на свободната вода
 - Изследване на серумен пролактин: освен с ниски нива на серумния пролактин (при тежко засягане на хипофизната тъкан), хипопитуитаризъмът, в зависимост от етиологията му, може да протече и с хиперпролактинемия при прекъсване на инхибиторния допаминергичен контрол от хипоталамуса; тъй като пролактинът е стресов хормон, за да се избегне преданалитична грешка, е необходимо кръвната проба да се вземе след поне 20 минути покой в легнало или седнало положение(!)
5. Спермограма
 6. Ехография на малък таз при жени
 7. Фундоскопия и компютърна периметрия
 8. Рентгенография на костите на лява ръка за костна възраст – при пациенти с хипопитуитаризъм започнал в детска възраст и съмнение за изоставане на костната възраст спрямо календарната и незавършен скелетен растеж
 9. Образна диагностика на хипоталамо-хипофизната област (ЯМР с контрастна материя или КАТ при невъзможност за извършване на МРТ)

10. Остеодензитометрия

11. Генетични изследвания – търсене на мутации в PIT-1, PROP-1, HESX-1 и др. гени; кариограма (с оглед някои диференциално диагностични възможности)

12. Хистологично и имунохистохимично изследване – след извършване на неврохирургична интервенция

В диференциално диагностичен план в съображение влизат: първична недостатъчност на съответните периферни ендокринни жлези; автоимунни полигландуларни синдроми (в частност синдром на Шмид); анорексия невроза; конституционално нисък ръст; генетични заболявания, свързани с нисък ръст, но без промени в секретията на растежния хормон; пубертас тарда и др.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Препоръки за добра клинична практика при хипопитуитаризъм, Българско дружество по ендокринология, 2014 год
2. Alvarez-Escolá C, Fernández-Rodríguez E, Recio-Córdova JM, Bernabéu-Morón I, Fajardo-Montañana C; Area for the Study of Endocrinology, Spanish Society for Endocrinology and Nutrition. Consensus document of the Neuroendocrinology area of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition on management of hypopituitarism during transition. *Endocrinol Nutr.* 2014 Feb;61(2):68.e1-68.e11.
3. Fernandez-Rodriguez E1, Bernabeu I, Castro AI, Kelestimur F, Casanueva FF. Hypopituitarism following traumatic brain injury: determining factors for diagnosis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2011 Aug 25;2:25
4. Tanriverdi F, Schneider HJ, Aimaretti G, Masel BE, Casanueva FF, Kelestimur F. Pituitary dysfunction after traumatic brain injury: a clinical and pathophysiological approach. *Endocr Rev.* 2015 Jun;36(3):305-42.
5. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML; Endocrine Society. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jun;96(6):1587-609
6. Persani L. Clinical review: Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Sep;97(9):3068-78.
7. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Growth Hormone (GH) Deficiency in Childhood and Adolescence: Summary Statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 85, 2000, 11, 3990-3993
8. НЗОК протоколи за диагноза и начало на лечението с чрРХ

Алгоритми за лечение на заболяването

1. Етиологично лечение (ако такова е възможно – кръвоизлив; инфекция; медикаментозно, оперативно и/или лъчелечение на туморния процес)
2. Хормонозаместващо лечение – по правило се прилагат хормони на засегнатите периферни ендокринни жлези; ако е налице множествен тропен дефицит, заместващото лечение се включва стъпаловидно и в ред обратен на този на отпадането на хипофизните оси, а именно:
 - Кортикотропен дефицит: Хидрокортизон (15-30 мг дневно, при деца лекарство на избор, поддържаща дневна доза 7-15 мг/м²/дн), Преднизон (2.5-7.5 мг дневно); прилага се минималната ефективна доза с цел превенция на ятрогенен хиперкортизолизъм и с оглед опасността от потискане на растежа при деца и подрастващи; при интеркурентни инфекции се препоръчва 2-3-кратно увеличение на дневната доза; при травми, операции или тежки инфекции се прилагат венозни

кортикостероиди (Хидрокортизон 100-200 мг дневно или еквивалентна доза от друг парентерален кортикостероид); при спешни състояния трябва незабавно да се приложи висока доза парентерален кортикостероид дори преди получаване на лабораторните резултати, особено при хемодинамично нестабилни пациенти и при такива с невроофтальмологична симптоматика; лечението с кортикостероиди е доживотно (!)

- Тиреотропен дефицит: заместващото лечение следва да започне след постигане на адекватна субституция по кортикотропната ос или отхвърляне наличието на хипокортицизъм, тъй като тореоидните хормони ускоряват кортизоловия клирънс и могат да провокират извъната на хипокортикална криза(!); началната доза на Левотироксин и по-нататъшното ѝ титриране следва да се съобразят с възрастта на пациента и придружаващите заболявания; оптималната доза при децата цели трайно поддържане на нива на свободния Т4 над 14 пмол/л; обичайната поддържаща доза за възрастни е около 100-150 мкг (1.5 мкг/кг) дневно; Левотироксин се приема еднократно дневно, сутрин, на гладно; лечението е доживотно (!)
- Гонадотропен дефицит: лечението цели предизвикване и/или поддържане на вторичните полови признаци и сексуалната функция, подобряване на репродуктивната функция при желание за фертилитет, както и укрепване и поддържане на костната минерална плътност; при жени – стандартна хормонозаместваща терапия с естрогени (перорални, трансдермални или субкутанни форми) и гестагени (задължителни при запазена матка); при мъже - тестостеронови препарати в обичайна доза (тестостерон енантат 250 мг на 2-4 седмици или депо препарат тестостерон ундеканат 1 апликация на 3 месеца; перорални, субкутанни и трансдермални форми като алтернатива на мускулните апликации; противопоказани при данни за карцином на простатата и млечната жлеза); за индукция на овулацията - Кломифен цитрат, ЛХ и ФСХ препарати, Гонадолиберин пулсативно; при желание за фертилитет у мъже - ЛХ и ФСХ препарати, Гонадолиберин пулсативно
- Дефицит на растежен хормон: заместващото лечение се осъществява с човешки рекомбинантен растежен хормон и при възрастните пациенти цели подобряване на качеството на живот, на телесния състав и структура, на костната минерална плътност и на сърдечно-съдовия риск; начални субституиращи дози: >30 год – 0.2/0.3 мг дневно с по-бавно титриране, <30 год – 0.4/0.5 мг дневно, при подрастващи и при незавършен скелетен растеж се прилагат и по-високи дози; последващо титриране на дозите през 1-2 месеца до достигане ниво на IGF-1 в средата на нормата за съответната възраст; при дозирането следва да се вземат предвид пола на пациента, както и наличието на съпътстваща перорална естроген-заместваща терапия при жени; противопоказани за заместващо лечение са: активен злокачествен процес, остро критично състояние, интракраниална хипертензия, пролиферативна диабетна ретинопатия, свръхчувствителност; бременност и кърмене
- Инсипиден диабет: Десмопресин (синтетичен аналог на вазопресина) под формата на назален спрей (5-40 мкг дневно), таблетки (0.2-1.2 мг дневно) и ампули за парентерално приложение (2-4 мкг дневно); могат да се приложат и други нехормонални препарати – Карбамазепин (до 2-3 x 200

мг дневно), диуретици (Хидрохлоротиазид, Хлоротиазид); лечението цели да се намалят чувството на жажда и полиурията до степен, която позволява поддържане на нормално качество на живот

- Хиперпролактинемия: в зависимост от степента ѝ по преценка могат да се приложат допаминови агонисти (Бромокриптин, Каберголин, Квинаголид) с оглед неблагоприятния ефект на високите пролактинови нива върху гонадната и сексуалната функция
- 3. Обучение на пациентите и техните близки относно поведението им в извънредни ситуации (повишен стрес, интеркурентни инфекции и др.) с оглед превенция на евентуални усложнения и най-вече на хипопитуитарната кома; препоръчително е пациентите с хипопитуитаризъм (и особено тези с хипокортицизъм) постоянно да носят гривна, обозначаваща заболяването им, така че при спешен случай да им бъде поставен кортикостероид

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Препоръки за добра клинична практика при хипопитуитаризъм, Българско дружество по ендокринология, 2014 год
2. Alvarez-Escolá C, Fernández-Rodríguez E, Recio-Córdova JM, Bernabéu-Morón I, Fajardo-Montañana C; Area for the Study of Endocrinology, Spanish Society for Endocrinology and Nutrition. Consensus document of the Neuroendocrinology area of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition on management of hypopituitarism during transition. *Endocrinol Nutr.* 2014 Feb;61(2):68.e1-68.e11.
3. Molitch ME1, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML; Endocrine Society. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jun;96(6):1587-609
4. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM; Task Force, Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jun;95(6):2536-59.
5. Persani L. Clinical review: Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Sep;97(9):3068-78.
6. Beck-Peccoz P. Treatment of central hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011 Jun;74(6):671-2.
7. НЗОК протоколи за продължаване лечението с чрРХ

Алгоритми за проследяване на заболяването

1. Мониториране на клиничния отговор
2. Мониториране дозата на хормонозаместващото лечение
 - Кортикотропен дефицит: терапията се мониторира на базата на клиничните признаци и параклиниката (телесно тегло, наличие на стрии и отоци, артериално налягане, серумни електролити, глюкоза на гладно, въглехидратен толеранс), тъй като липсва обективен хормонален показател за оценка адекватността на субституиращата доза кортикостероид
 - Тиреотропен дефицит: маркер за адекватна субституция е свободният Т4, който следва да се поддържа в горната половина на референтния интервал; титрирането на дозата се извършва на интервали от 1-2 месеца в зависимост от възрастта на пациента, сърдечния статус и останалите придружаващи заболявания
 - Гонадотропен дефицит: при мъжете маркер за адекватна субституция е

нивото на серумния тестостерон, което следва да се поддържа около средата на нормата; периодичен контрол на хематокрита; жените, приемащи стандартна хормонозаместваща терапия подлежат на ежегоден контрол от гинеколог и мамолог

- Соматотропен дефицит: след започване на заместващото лечние дозата на растежния хормон се титрира през 1-2 месеца до достигане ниво на IGF-1 около или над средата на нормата за съответната възраст; след достигането му – контрол през 6 месеца; увеличаването на субституиращата доза следва да бъде с по 0.1-0.2 мг; при титрирането трябва да се вземат предвид възрастта на пациента, както и наличието на съпътстваща перорална естроген-заместваща терапия при жени; контрол на заместващото лечение на другите тропни дефицити поради възможност от изява на маскирани до момента хипотиреоидизъм и/или хипокортицизъм (поради ефектите на РХ върху конверсията на Т4 в Т3 и активността на 11-бета-хидроксистероид дехидрогеназата); оценка на странични явления от лечението – отоци, парестезии, артралгии и миалгии, синдром на карпалния тунел; минималната продължителност на терапията за разгръщане на пълния ефект на растежния хормон е 2 години, като при липса на ефект от лечението може да се обсъди преустановяването му
 - Инсипиден диабет: контрол на 24-часова диуреза (цел: 2-4 л/денонощие), серумен натрий, телесно тегло, наличие на отоци
 - Хиперпролактинемия: периодичен контрол на серумния пролактин; ЕхоКГ - изходно и ежегодно при проследяването
3. Оценка за нежелани и странични реакции от хормонозаместващото лечение
 4. Контрол на рутинната параклиника – ПКК, серумни електролити, глюкоза на гладно (при необходимост въглехидратен толеранс), липиден профил, чернодробни ензими, пикочна киселина
 5. Контрол от уролог и изследване на ПСА – при мъже на лечение с тестостеронови препарати; според възрастта на пациента и съгласно указанията за скрининг на простатен карцином
 6. Спермограма – при желание за постигане на фертилитет у мъже
 7. Ехография на малък таз (дебелина на ендометриум, фоликулометрия при индукция на овулацията) и цитонамазка при жени
 8. Контрол от мамолог – при жени, приемащи хормонозаместваща терапия с естрогени
 9. Контрол на сърдечния статус (с оглед мониториране дозата на субституиращата терапия, при дългосрочно лечение с високи дози допаминови агонисти и предвид повишения сърдечно-съдов риск при пациентите с хипопитуитаризъм) – артериално налягане, сърдечна честота, ЕКГ, ЕхоКГ
 10. Периодични прегледи при (невро)офталмолог – визус, фундоскопия, периметрия; при необходимост – консултация с неврохирург
 11. Образни изследвания на хипоталамо-хипофизната област – след неврохирургична интервенция: 3-6 месеца след операцията, ежегодно през първите 5 години и веднъж на 2 години след това; при наличие на туморна формация при стартиране на заместваща терапия с РХ – поради опасността от нарастване на размерите ѝ; при необходимост – консултация с неврохирург
 12. Рентгенографии за определяне на костна възраст при пациентите с незавършен скелетен растеж – ежегодно за съпоставяне на костната и календарната възраст
 13. Остеоденситометрия – изходно и веднъж на 2 години след това

Прогнозата зависи най-вече от степента на засягане на хипофизните оси, подлежащата причина за хипопитуитаризма и адекватността на субституиращата терапия. При навременно заместващо лечение тя е добра, но трудоспособността е ограничена, а продължителността на живот – скъсена, най-вече за сметка на повишена заболеваемост и смъртност от сърдечно- и мозъчносъдови заболявания. При наличие на усложнения или неправилно лечение може да възникне и непосредствена опасност за живота на болните, най-вече в случаите на възникнала хипопитуитарна кома.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Препоръки за добра клинична практика при хипопитуитаризъм, Българско дружество по ендокринология, 2014 год
2. Alvarez-Escolá C, Fernández-Rodríguez E, Recio-Córdova JM, Bernabéu-Morón I, Fajardo-Montañana C; Area for the Study of Endocrinology, Spanish Society for Endocrinology and Nutrition. Consensus document of the Neuroendocrinology area of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition on management of hypopituitarism during transition. *Endocrinol Nutr.* 2014 Feb;61(2):68.e1-68.e11.
3. Molitch ME1, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML; Endocrine Society. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jun;96(6):1587-609
4. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM; Task Force, Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jun;95(6):2536-59.
5. Persani L. Clinical review: Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Sep;97(9):3068-78.
Beck-Peccoz P. Treatment of central hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011 Jun;74(6):671-2.

Алгоритми за рехабилитация на заболяването

Необходимостта от прилагане на рехабилитационни мерки се определя от физикалните и психосоциалните увреждания, свързани със заболяването. Нуждата от рехабилитация може да бъде обусловена от: забавяне във възстановяването след започване на лечение; наличие на спад във физическото и психическото състояние въпреки започнатата терапия; наличие на психологическа несигурност; отношението към пациентите в училище или на работното място; промяна в семейните взаимоотношения; ограничени възможности за развлекателни и спортни занимания; проблеми с приспособяването на пациентите към новия начин на живот и пр. Не бива да се пренебрегва и потенциалната роля на стреса върху хода на самото заболяване. Екипът за рехабилитация в идеалния случай трябва да включва клиничен ендокринолог и психолог, както и възможност за предоставяне на специализирани консултации при необходимост. По този начин пациентите ще могат да разчитат на комплексна грижа, включваща медицинско обслужване, психологическа подкрепа и помощ при преодоляване на проблеми, свързани с образованието и потребността на част от пациентите от специални образователни нужди, избора на професия, намирането на подходяща работа, преквалификацията при нужда; семейното планиране и т.н. Целта е да се подпомогнат обучението, подкрепата и конкретното лечение, за да могат пациентът и неговото семейство максимално добре да се справят с предизвикателствата в процеса на възстановяване, които са сходни при повечето пациенти, независимо от етиологията на хипопитуитаризма.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена

библиографска справка

1. Webb NE, Little B, Loupee-Wilson S, Power EM. Traumatic brain injury and neuro-endocrine disruption: medical and psychosocial rehabilitation. *NeuroRehabilitation*. 2014;34(4):625-36
2. Masel BE. Traumatic brain injury induced hypopituitarism: the need and hope of rehabilitation. *Pituitary*. 2005;8(3-4):263-6.

Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)

Само незначителна част от случаите на хипопитуитаризъм биха могли да бъдат избегнати, посредством: ограничаване, ако това е възможно, обема на неврохирургичните интервенции; избягване, при възможност, прилагането на лъчелечение; осигуряване нормалното протичане на бременността и раждането; медико-генетична консултация при извънредно редките случаи на наследствени синдроми, свързани с хипопитуитаризъм.

Профилактиката на хипопитуитаризма на практика се свежда основно до профилактика и ранна диагноза на възможните усложнения, свързани със самото заболяване или с неговото лечение.

Най-тежкото усложнение е хипопитуитарната кома, за която отключващ фактор най-често е интеркурентно заболяване (операция, инфекция, силен стрес), рязко прекъсване на заместващото лечение, извършена хипофизектомия без своевременно хормонозаместващо лечение или хипофизна апоплексия. Характеризира се с бързо прогресираща слабост, апатия, сънливост, брадикардия, хипотония, хипоксия с хиперкапния, електролитни нарушения, общомозъчна симптоматика с възможен летален изход при липса на адекватно лечение. Превенцията му се свежда до: регулярни посещения при лекуващия ендокринолог за контрол на субституиращото лечение; обучение на пациентите за стриктно придържане към назначената терапия и избягване на каквато и да било самоволна промяна на терапията без консултация с лекуващия ендокринолог; обучение за повишаване субституиращата доза на кортикостероида при интеркурентни състояния на повишени нужди; своевременна оценка на хормоналния статус при всички пациенти, претърпели оперативна интервенция или лъчелечение на хипоталамо-хипофизната област

Най-честите усложнения на хипопитуитаризма, които са и основна причина за смърт при тези пациенти, са сърдечно- и мозъчносъдовите заболявания. С особено повишен риск са пациентите, претърпели лъчелечение, тези с анамнеза за неадекватно лекуван хипогонадизъм, хипосоматотропизъм и хипотиреоидизъм, както и тези, при които са прилагани свръхфизиологични дози кортикостероиди. Тъй като хипопитуитаризмът се нарежда сред заболяванията, свързани с повишен сърдечносъдов риск, пациентите подлежат на доживотен скрининг за сърдечно-съдови заболявания с оглед ранната им диагностика и своевременното им лечение.

Хипопитуитаризмът често се съпътства и с ниска костна минерална плътност особено при пациентите с: хипопитуитаризъм от детска възраст; несистемно лекуван хипогонадизъм и хипосоматотропизъм; предозирани с кортикостероиди. С оглед профилактика на костно-метаболитните нарушения се препоръчва извършването на остеоденситометрия изходно и на двугодишни интервали впоследствие, а при необходимост и изследване на калциево-фосфорната обмяна и витамин Д статуса.

Пациентите с хипопитуитаризъм вследствие на туморни процеси в хипоталамо-хипофизната област (най-честата етиология у възрастните), които са претърпели хирургично или лъчелечение, подлежат на периодичен контрол чрез ЯМР-изследване с контрастна материя (при невъзможност - КАТ) с оглед вероятността за рецидив на формацията. На контрол подлежат и пациентите, при които при започване на

заместващо лечение с РХ е налице хипоталамо-хипофизен тумор, поради риска от нарастване размерите на формацията на фона на терапията.

Мъжете, лекувани с тестостеронови препарати подлежат на скрининг за карцином на простатата в зависимост от възрастта им и съгласно съответните указания за това заболяване. Жените, приемащи стандартната хормонозаместваща терапия подлежат на ежегоден контрол от гинеколог и мамолог

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Ayuk J. Does pituitary radiotherapy increase the risk of stroke and, if so, what preventative actions should be taken? Clin Endocrinol (Oxf). 2012 Mar;76(3):328-31.
2. Harbeck B, Haas CS, Suefke S, Moenig H. Cardiovascular risk factors and disease in patients with hypothalamic-pituitary disorders. Int J Cardiol. 2015 Apr 1;184:464-5.
3. Bolanowski M, Halupczok J, Jawiarczyk-Przybyłowska A. Pituitary disorders and osteoporosis. Int J Endocrinol. 2015;2015:206853. doi: 10.1155/2015/206853. Epub 2015 Mar 19.

Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба

Предвид изключително разнообразната етиология и изява на хипопитуитаризма, за осигуряване на непрекъснатост и приемственост на медицинските дейности по отношение на пациентите е необходимо изграждането на мултидисциплинарен екип, който освен ендокринолози с опит в диагностиката и лечението на хипофизните заболявания, е необходимо да включва още:

1. Педиатри - ендокринолози – обект на взаимодействие между двете звена са основно пациентите с диагностициран в детството хипопитуитаризъм, които са достигнали т.нар. преходна възраст (периодът между късния пубертет и зрелостта, обхващащ най-често 6-7 години след достигане на окончателния ръст); сътрудничеството се осъществява основно в две направления:
 - Насочване на пациентите с диагностициран в детска възраст хипопитуитаризъм към ендокринолог за преценка на персистиращите хипофизни дефицити, особено на хипосоматотропизма и преценка на необходимостта от продължаване на субституиращото лечение с растежен хормон. На такава преценка подлежат всички пациенти с установен в детството хипопитуитаризъм, с изключение на тези с доказана генетична мутация или анатомична аномалия. В останалите случаи, когато се налага преценка на поведението, е необходимо педиатрите - ендокринолози да осигурят адекватно заместване на останалите дефицити (ако има такива) и да преустановят заместването с РХ. Следва да се има предвид, че периодът на прекъсване на лечение и „пътят“ на пациентите от педиатричните звена към ендокринолозите не трябва да превишава 3 месеца.
 - Насочване на пациентите с вроден хипопитуитаризъм с предполагаема генетична етиология от ендокринолозите към педиатричните скринингови звена за генетични изследвания и медико-генетична консултация, когато такива не са осъществени в детството
2. Неврохирургичен екип с опит в лечението на хипофизни заболявания (над 50 интервенции годишно), разполагащ със звено за образна диагностика (МРТ, КАТ); сътрудничеството между двата екипа отново изисква двупосочно взаимодействие:
 - Насочване на пациентите с туморна етиология на хипопитуитаризма за

оперативно лечение (в случаите, при които такова е показано), след адекватно субституиране на хормоналните дефицити (когато състоянието на болния го позволява) и даване на подробни указания за дозирането на хормонозаместващата терапия периперативно

- Насочване на пациенти от неврохирургичния екип към ендокринолог: 1) когато пациент е насочен за оперативно лечение, но не е извършена преоперативна оценка на хормоналния статус; изключение правят пациентите, постъпващи по спешност, като при тях следва да се вземат на място кръвни проби за съответните базисни хормонални изследвания, които впоследствие да бъдат предоставени на лекуващия ендокринолог; 2) най-късно до третия месец след извършване на оперативна интервенция, засягаща хипоталамо-хипофизната област; 3) след преживяна умерена или тежка черепно-мозъчна травма – консенсусните становища препоръчват рутинен скрининг за ендокринни нарушения при пациенти с оценка по Глазгоу кома скалата между 8 и 12 точки

В зависимост от клиничната изява и наличието на съпътстващи заболявания или рискови фактори, с оглед оптималната грижа за пациента и съхраняване качеството му на живот, в мултидисциплинарния екип може да наложи включването още на: гинеколози, мамолози, уролози, кардиолози, (невро)офтальмолози, лъчетерапевти и пр.

Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)

В продължение на десетилетия УСБАЛЕ „Акад Иван Пенчев“ – ЕАД функционира като водещ център в страната за диагностика и лечение на питуитарни заболявания, в сътрудничество с останалите университетски ендокринологични, педиатрични и неврохирургични звена, както и с водещи европейски сервиси. Към момента в болницата се лекуват няколко стотин пациента с хипопитуитаризъм. През последните няколко години в УСБАЛЕ „Акад Иван Пенчев“ започна приложение на субституиращо лечение с РХ при възрастни пациенти с доказан персистиращ от детска възраст хипосоматотропизъм, като за момента болницата е единственото звено в страната, където пациентите получават такава терапия. Понастоящем, поради особеностите в реимбурсацията на това скъпоструващо лечение от страна на НЗОК, терапията е достъпна единствено за пациентите, които са лекувани с РХ в детска възраст. По този начин преобладаващата част от пациентите, за които това лечение не се финансира от НЗОК, не могат да се възползват от него и да бъдат лекувани съгласно актуалните консенсусни становища и препоръки.

Диагностиката и лечението на деца с хипопитуитаризъм /вроден и придобит/ се осъществявала до 2011г единствено в СБАЛДБ "Проф. Иван Митев", от 2011г и в УМБАЛ Св. Марина -Варна. Лицата на възраст под 18 години, с все още незавършен костен растеж, с доказан дефицит на растежен хормон получават пълна реимбурсация на заместващото си лечение с рекомбинантен човешки растежен хормон след диагностично уточняване и издаване на комплект документи от комисията към СБАЛДБ "Проф. Иван Митев", както и от комисията към УМБАЛ Св. Марина -Варна.

Библиография /всички публикации са на членовете на екипа на кандидатстващия експертен център/:

1. И. Узунова, Г. Кирилов, С. Захариева, А. Шинков, А-М. Борисова. Честота и характеристики на метаболитния синдром при възрастни пациенти с дефицит на растежен хормон – сравнително проучване. Ендокринология, 2013, 4, 178-187
2. И. Узунова, Г. Кирилов, С. Захариева. Функционална диагностика на синдрома

- на дефицит на растежен хормон у възрастни. Наука Ендокринология, 2014, 2, 56-60
3. Uzunova I, Kirilov G, Zacharieva S, Shinkov A, Borissova AM, Kalinov K. Individual risk factors of the metabolic syndrome in adult patients with growth hormone deficiency - a cross-sectional case-control study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015 Jan;123(1):39-43.
 4. Zacharieva S, P Matrozov, I Stoeva. STH-Antwort nach Stimulation mit hGRF 1-44 bei Erwachsenen im Jugendlichen und vorgeschrittenem. *Z. Alternsforsch.*, 1988;43:325-329
 5. Popova J, Robeva A, Zaharieva S. Muscarinic receptor activity change after prolonged treatment with growth hormone and somatostatin. *Comp Biochem Physiol C* 1990;96:119-23 **impact factor 0,780 0.26**
 6. Popova J, Robeva A, Iavorska N, Zaharieva S. Beta-adrenoceptor activity change after prolonged treatment with growth hormone and somatostatin. *Comp Biochem Physiol C* 1991;100:543-546 **impact factor 0,780 0.195**
 7. Пенева, Л., К. Казакова, Е. Стефанова, Р. Григорова, И. Стоева, Н. Станимирова, Е. Караханян, В. Цанева, П. Кънева. Лечение на деца с хипосоматотропизъм с рекомбинантен растежен хормон Norditropin.- *Педиатрия*, 1, 1996, 36-42.
 8. Стоева, И., В. Йотова, А. Иванов, Л. Пенева, С. Колева. Случай на септооптична дисплазия /СОД/ с единичен максиларен инцизор и хипосоматотропизъм.- *Педиатрия*, 3, 2001, 24-27.
 9. Стоева, И., Л. Желева, Г. Динева: Първи резултати от определянето на IGF-1 и IGFBP-3 при деца с хипосоматотропизъм.- *Педиатрия*, 3, 2003, 21-25.
 10. Казакова К., Л. Пенева, Е. Стефанова, А. Куртев, Б. Василева, В. Цанчева. Краен ръст при деца с хипофизарен нанизъм, лекувани с rh-GH. *Педиатрия*, 2003 (4), 23 – 28
 11. Стоева, И. Възможности за молекулярногенетична диагноза при деца с хипосоматотропизъм в България.- *Практическа педиатрия*, 4, 2004, 16.
 12. Пенева, Л., И. Стоева. Фактори определящи диференцирането и функцията на хипофизата. *Педиатрия*, XLIV, 2004, 1, 11-13.
 13. Стоева, И., А. Иванов. Синдром на хипосоматотропизъм с принос на 4 случая.- *Педиатрия*, XLV, 4, 2005, 53-58.
 14. Куртев А., Г. Петрова, Л. Пенева, К. Казакова, Е. Стефанова, Г. Младенова. Структура на изоставането в растежа по материали на ендокринната клиника при Университетска детска болница – София, *Педиатрия*, XLV, 2005, 4, 26-30.
 15. Стоева, И.- Върху някои аспекти преди организирането и провеждането на скрининг за изоставане в растежа при деца. *Педиатрия*, LI, 2011, *суплемент 1*, 37-41.
 16. Стоева, И.- Синдроми с изоставане в развитието: синдром на Allan-Herndon-Dudley – кога да мислим за него? Възможности за диагноза. *Педиатрия*, LII, 2012, *суплемент 1*, 45-50.
 17. Аройо, А., И. Стоева.-Синдроми, свързани с мутации в SOX2: клинична картина и възможности за диагноза. *Педиатрия*, LII, 2012, *суплемент 1*, 50-55.
 18. Стоева, И., А. Аройо.-Множествен тропен дефицит и транскрипционния фактор профет на PIT-1 (PROP-1). *Ендокринология*, XVII, 2012, 4, 219-232 .
 19. Stoeva, I., A. Aroyo, R. Emilova, S. Pashova, Z. Abadshieva, G. Kirilov. Serum IGF-1 levels measured by different ELISA assays and IRMA – a comparability study.-

Scripta scientifica medica, vol. 47, 2015, 1, 39-46.

20. Аройо, А., **И. Стоева**, Д. Дачева, Р. Кънева. Хипосоматотропизъм съчетан с вродени аномалии: фенотипно описание на двама пациенти и техните резултати от мутационния транскрипционен скрининг. *Педиатрия*, LX, 2015, 2, 26-32.
21. **Stoeva, I.**, G. K. Dineva, A. Savov, K. Kazakova, **E. Stefanova**. First results of the PROP-1 mutational screening in Bulgarian patients with combined pituitary hormone deficiency (CPHD). *Horm Res.*, 60, 2003, suppl2, 66.
22. Aroyo, A., **I. Stoeva**, Sh. Pashova, S. Andonova, A. Savov.-Congenital sporadic panhypopituitarism and pituitary hypoplasia in a prepubertal boy without PROP1 mutation. *Horm Res Paediatr*, 78, 2012, Suppl 1, 307. (IF 1.553)
23. **Stoeva, I.**, **A. Kostova**, S. Agova-Hadjidekova, A. Aroyo, D. Toncheva.- Growth hormone deficiency associated with solitary median maxillary central incisor (SMMC), skeletal deformities and ocular anomalies. *Horm Res Paediatr*, 78, 2012, Suppl 1, 306. (IF 1.553)
24. **Stoeva, I.**, S. Agova-Hadjidekova, R. Grosdanova, **A. Kostova**, A. Aroyo, D. Toncheva.- Coexistence of holoprosencephaly 5 (HPE5) and chromosome 22q13.3 deletion syndrome in a boy with growth retardation. *Horm Res Paediatr*, 78, 2012, Suppl 1, 213-214. (IF 1.553)
25. **Stoeva, I.**, A. Aroyo, S. Andonova, R. Grosdanova, Sh. Pashova, D. Avdjieva, R. Koleva, A. Savov.- Congenital hypopituitarism and early onset of ACTH deficiency in a boy with 301-302delAG/150delA mutation of PROP1. *Horm Res Paediatr.*, 80, 2013, suppl1, 320. (IF 1.71)
26. Aroyo, A., **I. Stoeva**, D. Dacheva, A. Mitkova, R. Kaneva, Sh. Pashova, V. Mitev.- Screening for POU1F1 mutations among Bulgarian patients with congenital hyposomatotropism. *Horm Res Paediatr.*, 80, 2013, suppl1, 317-318. (IF 1.71)
27. Aroyo, A., **I. Stoeva**, D. Dacheva, R. Kaneva, A. Mitkova, A. Oscar, V. Haikin, V. Mitev. Screening for SOX2 Mutations in Bulgarian Patients with Congenital Hyposomatotropism: First Results.- *Horm Res Paediatr* 2014; 82 (suppl 1), 436. (IF 1.71)
28. **Stoeva, I.**, A. Aroyo, G. Stancheva, R. Koleva, R. Kaneva. Septo-optic dysplasia (SOD) associated with Koolen-de Vries syndrome (KDVS): a case report. *Horm Res Paediatr.* 84, 2015, suppl1, 137.
29. **Aroyo, A.**, I. Stoeva, G. Stancheva, R. Kaneva. Isolated Growth Hormone Deficiency (IGHD) associated with 7q11.23 Duplication Syndrome – a Case report. *Horm Res Paediatr.* 84, 2015, suppl1, 519.
30. Консенсусни насоки за диагноза и лечение на дефицита на растежен хормон (ДРХ) при деца и юноши: обобщено становище на научно-изследователското дружество за проучване на растежния хормон. *Педиатрия*, XLV, 2005, 4, 61-65.