

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

\_\_\_\_\_ В.А. Ходжаев

11 февраля 2011 г.

Регистрационный № 001-0111

**МЕТОД КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ  
НАРУШЕНИЙ ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ  
С ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

АВТОРЫ:

д-р. мед. наук., проф. Л.Ф. Можейко,  
Е.Н. Альферович

Минск 2011

Половое созревание, становление гормональной функции репродуктивной системы в значительной степени зависят от влияния различных факторов, в т. ч. и заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), воздействующих на сложные процессы закладки, формирования и развития в пренатальном периоде, детстве и пубертатном возрасте. Большое значение в этом отводится женщинам с тиреоидной патологией, планирующим беременность, так как наиболее частыми осложнениями беременности у них являются: невынашивание беременности — 10,3%, угроза преждевременных родов — 75,5%, гестоз второй половины беременности — 22,4%, фетоплацентарная недостаточность — 32,6%, внутриматочная гипоксия плода — 20,4%.

Дети, родившиеся от матерей с заболеваниями ЩЖ, имеют ряд отклонений в неонатальном периоде: морфофункциональную незрелость — 45%, патологию ЦНС смешанного генеза — 40%, затянувшуюся неонатальную желтуху — 75%, ОРВИ — 60%, гнойно-воспалительные заболевания — 65%, нарушения вскармливания — 25%.

Подростковый возраст является одним из самых сложных и важных этапов в развитии ребенка. В этот период происходит пик физического и полового созревания. Физическое развитие вступает в заключительную фазу дефинитивных антропометрических показателей, необходимых для продолжения и завершения процессов полового созревания. Под влиянием половых гормонов происходит активация эндокринной системы и формирование вторичных половых признаков. А при заболеваниях щитовидной железы все эти процессы носят патологический характер.

В последние годы отмечается рост заболеваний щитовидной железы, наиболее распространенными из них являются диффузный нетоксический зоб, аутоиммунный тиреоидит, который нередко сочетается с аденомой или раком ЩЖ. Несмотря на очевидную роль окружающей среды в патогенезе заболеваний щитовидной железы определенное значение имеют и генетические факторы. Это в большинстве своем мультифакториальные заболевания, при которых определенная наследственная предрасположенность реализуется на фоне действия факторов окружающей среды. Растет заболеваемость раком щитовидной железы среди детей. Одной из возможных причин, влияющих на развитие раковых заболеваний ЩЖ, является наличие зоба, длительная стимуляция функции ЩЖ тиреотропными гормонами гипофиза. При узловом зобе возникновение рака ЩЖ наблюдается в 20–25% случаев (Дедов И.И., 2000). Большое значение в развитии заболеваний отводится индивидуальным особенностям самого организма, в частности, генетическому полиморфизму людей и их различной реакцией на действие факторов окружающей среды (Маленченко А.Ф., 2009). Одним из проявлений генетического полиморфизма является широкая вариабельность ощущений вкуса горечи многих химических соединений (Allison A.C., Bartoshuk L.M., Werner S.C., 1994). Эффективный подход для выявления наследственной природы мультифакториальных заболеваний — определение ассоциаций этих видов патологии с генетическими маркерами. Накопление

маркеров при том или ином заболевании с большей частотой, чем в популяции, может свидетельствовать о значении генетических механизмов в генезе болезни и поможет в их прогнозировании и предупреждении.

Инструкция разработана для выделения детей в группу риска реализации тиреоидной патологии, ранней диагностики и наблюдения за детьми с нарушениями полового созревания на фоне заболеваний ЩЖ.

### **УРОВЕНЬ ВНЕДРЕНИЯ**

Амбулаторно-поликлинические и стационарные организации здравоохранения различного уровня, обеспечивающие оказание медицинской помощи детскому населению республики.

### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Выделение детей с факторами риска реализации тиреоидной патологии в группу риска, динамическое наблюдение и оказание им лечебной помощи при выявлении у них нарушений полового созревания.

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Противопоказаний к применению не установлено.

### **ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ**

Стандартное клиничко-лабораторное и инструментальное оборудование организаций здравоохранения различного уровня, обеспечивающих оказание медицинской помощи в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях детскому населению Республики Беларусь.

Для определения биохимических параметров (общего и фракционного билирубина), гормонометрических исследований проводится забор крови из локтевой вены. Определяются концентрации следующих гормонов в периферической крови: фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ), пролактина (ПРЛ), тиреотропного (ТТГ), эстрадиола (Е2), прогестерона (П), тестостерона (Т), свободного тироксина (Т4св.). Выполнение эхоскопии щитовидной железы и органов малого таза проводится с использованием стандартных линейных датчиков 7,5 МГц.

Для определения вкусовой чувствительности необходим препарат фенилтиокарбамид (ФТК) 260 мг.

### **Описание технологии использования способа**

Алгоритм диагностики нарушений полового созревания у детей и подростков с тиреоидной патологией включает: сбор и анализ данных материнского анамнеза: имеющиеся у нее заболевания щитовидной железы и получаемое по их поводу лечение, отягощённая наследственность и предрасположенность к патологии щитовидной железы у ребенка, оценку наличия и степени влияния факторов риска (составление родословной, расчет индекса отягощенности, определение вкусовой чувствительности к горечам); анализ медицинской документации, клинический осмотр с подробным исследованием параметров физического, полового развития, состояние

эндокринной и половой систем, проведение общеклинических и специальных лабораторных методов диагностики. Ввиду того, что нарушения полового созревания часто проявляются на фоне патологии щитовидной железы, требуется привлечение ряда смежных специалистов для полноценной поэтапной диагностики и последующей коррекции выявленных нарушений.

### Первый этап

#### Задача:

- в неонатальном периоде выделить группу детей с риском реализации заболеваний ЩЖ.

**Организации здравоохранения и специалисты:** акушеры-гинекологи женских консультаций; родильные дома, врачи-неонатологи; на амбулаторно-поликлиническом этапе участковые педиатры; педиатрические отделения перинатальных центров III–IV уровня, врачи педиатры.

1. Активное наблюдение и ведение беременности у женщин с тиреоидной патологией необходимо осуществлять совместно акушером-гинекологом и эндокринологом.
2. Сбор генеалогического анамнеза у женщины: сведения о внутрисемейной распространенности патологии щитовидной железы (зоб, аутоиммунный тиреоидит, рак щитовидной железы) среди родственников.
3. Оценка параметров физического развития при рождении по перцентильным кривым внутриутробного развития (Дементьева Г.М., 2007).
4. Оценка морфофункциональной зрелости по шкале Петруссо.  
Дети с синдромом ЗВУР (маловесный к сроку гестации), признаками морфофункциональной незрелости, внутрисемейной распространенностью патологии ЩЖ, должны быть отнесены в группу риска реализации тиреоидной патологии.
5. К концу неонатального периода у детей из группы риска развития патологии ЩЖ, проводится: оценка параметров физического развития, прибавки массы тела, клинический осмотр. При выявлении плоской весовой кривой, пролонгированной неонатальной желтухи, очагов бактериальной инфекции (конъюнктивита, омфалита) необходимо лабораторное исследование.
6. Лабораторное обследование: биохимический анализ крови (уровни общего и фракционного билирубина, холестерина). При выявлении непрямой гипербилирубинемии и повышении уровня холестерина необходима госпитализация ребенка в педиатрическое отделение перинатального центра III–IV уровня.
7. В педиатрическом отделении перинатального центра необходимо уточнить данные скрининга относительно врожденного гипотиреоза, проведенного на 4-е сут в родильном доме; исследование гормонов ЩЖ-тиреотропного гормона, свободного тироксина.
8. Консультация эндокринолога и генетика для уточнения диагноза и лечения.

## Второй этап

### Задачи:

- наблюдение за детьми раннего возраста 2–3 лет из группы риска развития патологии щитовидной железы;
- выделение девочек в возрасте 2–3 лет в группу риска по нарушению полового развития.

**Организации здравоохранения и специалисты:** педиатры, оказывающие помощь в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях детскому населению.

1. При осмотре участковым педиатром проводится:

- оценка показателей физического развития;
- пальпаторное исследование щитовидной железы.

Детям, родившимся от матерей с патологией ЩЖ, и относящимся к группе часто и длительно болеющих с низкими параметрами физического развития, показана консультация узких специалистов: иммунолога, отоларинголога.

При выявлении зоба у детей 2–3 лет из группы риска развития патологии щитовидной железы педиатру необходимо направить ребенка на консультацию к эндокринологу.

2. У девочек группы риска по развитию патологии ЩЖ в возрасте 2–3 лет может наблюдаться преждевременное половое развитие в виде изолированного телархе. Данная патология требует консультации эндокринолога с проведением дифференциальной диагностики с истинным преждевременным половым развитием.

3. Девочки с изолированным телархе должны быть отнесены в группу риска по нарушениям полового созревания, им необходимо диспансерное наблюдение эндокринолога.

## Третий этап

### Задачи:

- выявление нарушений полового созревания и заболеваний ЩЖ у детей раннего пубертатного возраста, родившихся от матерей с тиреоидной патологией.

**Организации здравоохранения и специалисты:** на амбулаторно-поликлиническом этапе участковые педиатры, детские гинекологи.

I. Дети, относящиеся к группе риска по развитию патологии ЩЖ, наблюдаются участковым педиатром:

1. Проводится оценка физического развития, его гармоничности по центильным таблицам (рост, вес, окружность грудной клетки, ИМТ, размеры таза).
2. Пальпаторное исследование ЩЖ,
3. Степень развития вторичных половых признаков, соответствие их данному возрасту.
4. Рекомендуются провести скрининг-тест на выявление тиреоидной патологии методом определения вкусовой чувствительности к фенилтиокарбамиду (ФТК) (см. Приложение 1).

При выявлении дисгармоничного физического развития с избытком массы тела, отклонений в появлении вторичных половых признаков, увеличения ЩЖ показана консультация эндокринолога.

#### **Четвертый этап углубленного клинического и лабораторно-инструментального обследования, назначения лечения**

##### **Задачи:**

- при сочетании тиреоидной патологии с нарушениями полового созревания пациенты подлежат дальнейшему углубленному обследованию и динамическому наблюдению;
- подбор и назначение лечения пациентам с нарушениями полового развития;
- назначение профилактических мероприятий пациентам групп риска без лабораторных проявлений;
- научно-исследовательская, методическая, образовательная и санитарно-просветительная деятельность, направленная на исследование проблемы.

**Организации здравоохранения и специалисты:** врачи организаций здравоохранения, оказывающие медицинскую помощь детскому населению, детские гинекологи, а также сотрудники учреждений, занимающиеся научно-исследовательской работой по данной проблеме.

Ведение пациентов с сочетанной патологией необходимо осуществлять совместно эндокринологом и детским гинекологом.

##### **I. Детским гинекологом проводится:**

1. Оценка гармоничности физического развития, полового развития (соответствие возрасту).
2. Выявление нарушения последовательности появления вторичных половых признаков, особенности становления менструальной функции.
3. Эхоскопия органов малого таза (размеры матки, толщина эндометрия, объем яичников).
4. Гинекологическое обследование.
5. Лабораторная диагностика-определение уровней половых и гипофизарных гормонов (ФСГ, ЛГ, ПРЛ, прогестерон, эстрадиол, тестостерон),
6. Исследование минеральной плотности костной ткани, детям с аутоиммунным тиреоидитом, оперированным по поводу карциномы ЩЖ, длительно получающим препараты гормонов ЩЖ при лабораторном подтверждении снижения ионизированного  $Ca^{++}$  в крови.

**II.** При выявлении у девочек с патологией ЩЖ выраженной реакции эмансипации, низкой конформности, лабильного типа акцентуации характера, необходима консультация психотерапевта.

#### **Лечебно-профилактические рекомендации детям и подросткам с нарушениями полового созревания на фоне тиреоидной патологии**

1. Формирование определенного стереотипа жизни, культуры питания, активного отдыха с детских лет.

2. Коррекция нарушений функции ЩЖ: при гипотиреозе необходимо провести терапию тиреотропными препаратами из расчета 1,5–1,6 мкг/кг массы тела в сутки, с последующим контролем содержания тиреотропного гормона, свободного тироксина в крови и наблюдением эндокринолога.

3. Девочкам с нарушениями становления менструальной функции рекомендовано ведение менструального календаря.

4. При ювенильной дисфункции яичников для регуляции менструального цикла рекомендован прием низкодозированных комбинированных эстроген-гестагенных препаратов (содержащих 0,02 мг этинилэстрадиола и 0,15 мг дезогестрела) или натуральных прогестинов (дидрогестерона) 20 мг с 16 по 25 день цикла в течение 3 мес. с последующим УЗИ-контролем.

5. При отсутствии кровотечений для регуляции менструального цикла: фитопрепараты, содержащие вытяжку *agnus castus*, по 30 капель 2 раза в день в течение 3 мес., витаминотерапия по схеме: фолиевая кислота по 0,02 г в сочетании с тиамин хлоридом 0,01 г, пиридоксина хлоридом 0,005 г, никотинамидом 0,02 г, цианокобаламином 0,00005 г по 1 таблетке в день в течение 10 дней, затем витамины «Антиоксикапс с селеном» по 1 драже в день в течение 10 дней, затем 10-дневный перерыв. Такой курс должен продолжаться 3 мес.. На фоне циклической витаминотерапии уменьшаются явления альгоменореи, диффузной мастопатии, происходит восстановление менструального цикла.

6. С целью восполнения минеральной плотности костной ткани, рекомендованы препараты кальция, содержащие 500 мг ионизированного кальция 2 раза/сут, под контролем биохимического анализа крови с определением электролитного состава (ионизированный  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{P}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$ , щелочная фосфатаза), продукты питания, богатые кальцием (сыры, йогурты, рыба, орехи, куриное мясо, говядина).

### **ВОЗМОЖНЫЕ ОШИБКИ И ОСЛОЖНЕНИЯ**

При проведении исследований осложнений не наблюдалось.

### Метод определения вкусовой чувствительности к фенилтиокарбамиду

Фенилтиокарбамид (ФТК) 260 мг необходимо растворить в 100 мл дистиллированной воды. Создать серию из 15 разведений ФТК: первая концентрация составит 1,3 г/л, каждая последующая уменьшается путем разведения вдвое. Наименьшая концентрация составит 0,08 мг/л. Испытуемому наносится на кончик языка пипеткой концентрация раствора ФТК в порядке от наименьшей величины (0,08 мг/л) до момента четкого ощущения горечи. Наносимая капля раствора не проглатывается пациентом. После исследования необходимо прополоскать рот водой. Популяционный порог чувствительности — нечувствительность для белоруссов находится между 4–5 разведением. Лица со средним уровнем ощущения горечи (на 6–8 разведении) являются гетерозиготами по PAV и AVI аллелям (Tt). Сверхчувствительными считаются дети, ощущающие горечь с 9 разведения и выше. Эти дети генетически предрасположенные к аутоиммунному тиреоидиту, раку щитовидной железы. Они являются доминантными гомозиготами (TT) и будут передавать этот признак следующим поколениям

## Приложение 2

### Степень развития полового оволосения и увеличения грудных желез у девочек (Tanner J., 1980)

Степень	Лобковое оволосение (P)	Подмышечное оволосение (A)	Грудные железы (Ma)
I	Отсутствует	Отсутствует	Допубертатные
II	Единичные прямые волосы в области больших половых губ и лобка	Единичные прямые волосы в подмышечных впадинах	Набухание желез, увеличение ареолы
III	Вьющиеся волосы на лобке и в области больших половых губ	Вьющиеся волосы в подмышечных впадинах	Увеличение желез и ареолы без разделения их контуров
IV	Лобковое оволосение как у взрослых, но не распространяется на промежность и внутреннюю поверхность бедер	-	Выступление ареолы и соска с образованием вторичного бугорка
V	Лобковое оволосение распространяется на внутреннюю поверхность бедер	-	Железы как у взрослых

### Оценка стадии полового развития здоровых девочек (Tanner J., 1969, Frasier S., 1980 г.)

Стадия полового развития	Грудные железы (Ma)	Оволосение		Menarche (Me)	Возраст
		Лобковое (P)	Подмышечное (A)		
I а	Ma I	P I	A I	Me нет	До 9 лет
I б	Ma II	P I	A I	Me нет	9–10 лет
II	Ma III	P II	A I	Me нет	10–11 лет
III	Ma IV	P III–IV	A II	Menarche	12–13 лет
IV	Ma IV	P III–V	A III	Овуляция	14–15 лет
V	Ma IV	P III–V	A III		15–17 лет

### Балльная значимость стадий развития вторичных половых признаков у девочек по Tanner

Признаки	Стадия	Оценка в баллах
<b>Развитие молочной железы</b>		
Железы не выдаются над поверхностью грудной клетки	Ma <sub>0</sub>	0,0
Железы несколько выдаются: околососковый кружок вместе с соском образуют единый конус	Ma <sub>1</sub>	1,2

Железы значительно выдаются, имеют форму конуса	Ma <sub>2</sub>	2,4
Тело железы принимает округлую форму, соски приподнимаются над околососковым кружком	Ma <sub>3</sub>	3,6
Зрелая молочная железа	Ma <sub>4</sub>	4,0
<b>Оволосение лобка</b>		
Отсутствие волос	P <sub>0</sub>	0,0
Единичные волосы	P <sub>1</sub>	0,3
Волосы на центральной части лобка редкие, длинные	P <sub>2</sub>	0,6
Волосы на всем треугольнике лобка длинные, вьющиеся, густые	P <sub>3</sub>	0,9
<b>Развитие волос в подмышечной впадине</b>		
Отсутствие волос	Ax <sub>0</sub>	0,0
Единичные волосы	Ax <sub>1</sub>	0,4
Волосы редкие на центральном участке впадины	Ax <sub>2</sub>	0,8
Волосы густые, длинные, вьющиеся по всей впадине	Ax <sub>3</sub>	1,2
<b>Становление менструальной функции</b>		
Отсутствие менструаций	Me <sub>0</sub>	0,0
1–2 менструации к моменту осмотра	Me <sub>1</sub>	2,1
Нерегулярные менструации	Me <sub>2</sub>	4,2
Регулярные менструации	Me <sub>3</sub>	6,3

#### Стандарты полового развития девочек (Максимова М.В., 1990)

Возраст	Формула нормального развития	Баллы нормального развития	Отставание	Опережение
10 лет	от Ma <sub>0</sub> P <sub>0</sub> Ax <sub>0</sub> Me <sub>0</sub> до Ma <sub>2</sub> P <sub>1</sub> Ax <sub>0</sub> Me <sub>0</sub>	от 0 до 2,7		более 2,7
11 лет	от Ma <sub>1</sub> P <sub>0</sub> Ax <sub>0</sub> Me <sub>0</sub> до Ma <sub>2</sub> P <sub>1</sub> Ax <sub>0</sub> Me <sub>0</sub>	от 1,2 до 2,7	менее 1,2	более 2,7
12 лет	от Ma <sub>1</sub> P <sub>0</sub> Ax <sub>0</sub> Me <sub>0</sub> до Ma <sub>3</sub> P <sub>3</sub> Ax <sub>1</sub> Me <sub>1</sub>	от 1,2 до 7,0	менее 1,2	более 7,0
13 лет	от Ma <sub>2</sub> P <sub>2</sub> Ax <sub>0</sub> Me <sub>0</sub> до Ma <sub>3</sub> P <sub>3</sub> Ax <sub>2</sub> Me <sub>3</sub>	от 3,0 до 11,6	менее 3,0	более 11,6
14 лет	от Ma <sub>3</sub> P <sub>2</sub> Ax <sub>2</sub> Me <sub>0</sub> до Ma <sub>3</sub> P <sub>3</sub> Ax <sub>3</sub> Me <sub>3</sub>	от 5,0 до 12,0	менее 5,0	
15 лет	от Ma <sub>3</sub> P <sub>3</sub> Ax <sub>2</sub> Me <sub>3</sub> до Ma <sub>3</sub> P <sub>3</sub> Ax <sub>3</sub> Me <sub>3</sub>	от 11,6 и выше	менее 11,6	
16–17	от Ma <sub>3</sub> P <sub>3</sub> Ax <sub>3</sub> Me <sub>3</sub> до Ma <sub>4</sub> P <sub>3</sub> Ax <sub>3</sub> Me <sub>3</sub>	от 12,0 и выше	менее 12,0	-

*Приложение 3*

## Размеры матки у девочек по данным УЗИ (Мартыш Н.С., 1990)

Возраст	Длина матки (мм)	Ширина матки (мм)	Передне-задний размер (мм)
12 лет	37–39	26–33	22–26
13 лет	39–40	32–37	21–25
14–16 лет	68	38	28
17–19 лет	72	41	33

Размеры яичников у девочек по данным УЗИ (Мартыш Н.С.,  
Киселева Н.Н., 1990)

Возраст	Длина яичника (мм)	Ширина яичника (мм)	Толщина яичника (мм)	Объем яичника (мл)
12–13 лет	24–30	18–21	20–30	5,15
14–16 лет	30	20	30	6,88
17–19 лет	32	20	26	8,81

**Приложение 4**

Нормативы объема щитовидной железы (см<sup>3</sup>) у детей в зависимости от возраста и пола (ВОЗ, 2001)

Возраст, годы	Мальчики		Девочки	
	P50	P97	P50	P97
6	2,3	3,8	2,1	3,6
7	2,4	4,0	2,4	4,2
8	2,6	4,3	2,8	4,9
9	2,9	4,8	3,1	5,7
10	3,2	5,5	3,6	6,5
11	3,6	6,4	4,0	7,4
12	4,0	7,4	4,5	8,3

Возрастные нормативы объема щитовидной железы (см<sup>3</sup>) у детей в зависимости от пола и площади поверхности тела (ВОЗ, 2001.)

S тела, м <sup>2</sup>	Мальчики		Девочки	
	P50	P97	P50	P97
0,8	2,1	3,3	2,1	3,4
0,9	2,4	3,8	2,5	4,2
1,0	2,7	4,2	2,9	5,0
1,1	3,1	5,0	3,3	5,9
1,2	3,5	5,7	3,8	6,7
1,3	4,0	6,6	4,4	7,6
1,4	4,5	7,6	4,9	8,4
1,5	5,0	8,6	5,5	9,3