

Особенности становления репродуктивной функции у девочек-подростков с аутоиммунным тиреоидитом

В последнее время наблюдается рост аутоиммунного тиреоидита. Девочки-подростки с патологией щитовидной железы имеют выраженные отклонения показателей физического развития и склонность к преждевременному появлению вторичных половых признаков. Чаще у них выявляется дисфункция половых желез. Аутоиммунный тиреоидит сопровождается расстройствами во всех звеньях нейроэндокринной системы.

Ключевые слова: девочки-подростки, аутоиммунный тиреоидит, репродуктивная система, физическое и половое развитие, гонадотропные и половые гормоны

В последнее время повсеместно регистрируется рост заболеваний щитовидной железы, среди которых аутоиммунный тиреоидит (АИТ) занимает одно из ведущих мест (1, 9). Согласно данным Дедова И.И. этой патологией страдает 3-4% населения России (2). В Европе АИТ встречается от 5 до 40% в популяции (10). Чаще данное заболевание встречается у девочек пубертатного возраста. Распространенность АИТ среди детей и подростков России составляет от 21 до 70% (4, 5), а по данным зарубежных авторов частота АИТ колеблется от 8,4 до 13,9% (9,10).

В Белоруссии наблюдается значительный рост числа аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. В динамике заболеваемость АИТ у детей в Республике выросла почти в три раза. При обследовании детей и подростков, проживающих в районах загрязненных радионуклидами, первые признаки аутоиммунных изменений в щитовидной железе выявлялись у 1-3% обследованных детей (6). В большинстве случаев АИТ у детей сопровождается эутиреоидным статусом, в 3 – 13% случаев – гипотиреозом (3).

Общеизвестно, что репродуктивная система одна из систем организма, которая наиболее тонко реагирует на разнообразные внешние и внутренние воздействия, в том числе и на такие, как загрязнения окружающей среды, соматические и инфекционные заболевания, аутоиммунные процессы, особенно связанные с патологией щитовидной железы. Последнее обстоятельство объясняется тесной взаимосвязью между тиреоидной и гипофизарно-яичниковой системами и подтверждено частым развитием патологии щитовидной железы в период максимальных нагрузок на женский организм (пубертатный возраст, беременность, лактация) (1,2,9).

Несмотря на то, что влияние патологии щитовидной железы на репродуктивную систему сомнений не вызывает, многие его аспекты на сегодняшний день не могут считаться окончательно исследованными. В частности, учитывая, что пик заболеваемости АИТ приходится на пубертатный возраст, вопросы становления репродуктивной функции у девочек-подростков не достаточно изучены, не установлена зависимость между тяжестью поражения щитовидной железы и степенью нарушения становления репродуктивной функции.

Актуальным также представляется изучение гонадотропной функции гипофиза и гормональной функции яичников в условиях заместительной гормональной терапии тироксином, что позволяет на современном уровне осмыслить патологические механизмы нарушений репродуктивного здоровья. Многочисленные исследования,

касающиеся становления репродуктивной функции у девочек-подростков с АИТ не полноценны, а данные весьма разноречивы (1,7-9). Следовательно, является актуальным изучение этого вопроса с целью разработки алгоритмов наблюдения, профилактики и лечения нарушений репродуктивного здоровья девочек-подростков с патологией щитовидной железы.

Материал и методы

Проведено комплексное обследование 53 девочек в возрасте 14-18 лет. Основную группу составили 33 девочки с аутоиммунным тиреоидитом. При постановке диагноза АИТ учитывались: жалобы на затрудненное глотание; данные ультразвукового исследования щитовидной железы – неоднородная ее эхоструктура с явлениями тяжистости, участками гипо-и гиперэхогенности, повышенной васкуляризацией, дилатацией сосудов, структура железы диффузно изменена, увеличена или снижена; определение уровня тиреоидных гормонов – ТТГ, Т3, свободного Т4. Для подтверждения аутоиммунной природы поражения щитовидной железы проводилось определение антител к тиреоидной пероксидазе. Этот показатель колебался от 43,08 до 1938,5 мМЕ/л, при норме до 50 мМЕ/л. Средний уровень антител к тиреоидной пероксидазе у девочек основной группы составил $508,6 \pm 108,9$ мМЕ/л, средний объем щитовидной железы равнялся $12,4 \pm 0,77$ см³.

Возраст возникновения АИТ у девочек основной группы колебался от 5 до 15 лет, в среднем составляя $11,42 \pm 0,56$ лет. У 94% обследованных АИТ имел гипертрофическую форму, у 6% - атрофическую. Субклинический гипотиреоз диагностирован у 45,45% девочек. Все пациентки с АИТ получали лечение в зависимости от состояния функции щитовидной железы на момент обследования: 87,9% принимали левотироксин в дозах 50-75 мкг/сутки, 9,1% - калия йодид в дозе 100 мкг/сутки, 3% - мерказолил в дозе 10 мг/сутки.

Контрольная группа представлена 20 практически здоровыми девочками того же возраста, у которых не только отсутствовали в анамнезе, но и не выявлялись клинически какие-либо патологические изменения со стороны щитовидной железы.

В комплекс диагностических мероприятий были включены общеклиническое обследование, клинико-лабораторное обследование, тесты функциональной диагностики, ультразвуковое исследование щитовидной железы, ультразвуковая эхоскопия органов малого таза, определение концентрации гормонов передней доли гипофиза (тиреотропного, фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов, пролактина), щитовидной железы (трийодтиронина, общего тироксина) и половых гормонов (эстрадиола, прогестерона, тестостерона) в сыворотке крови. Для оценки физического развития использовались методы антропометрии, индекс массы тела оценивался по стандартным таблицам, половое развитие – по формуле Tanner MaРАхМе. Ультразвуковое исследование щитовидной железы проводилось на аппарате «Siemens», сонография органов малого таза - с помощью аппарата «Contron». Определение уровней гормонов осуществлялось методом радиоиммунного анализа с использованием наборов ХОП ИБОХ НАН РБ.

Обработка данных проводилась при помощи пакета программ Statistica 6,0 и Excel. Проверка гипотез о равенстве двух средних проводилась с помощью t-критерия Стьюдента. Измерение корреляционной зависимости осуществляли с использованием ранговой корреляции по Спирмену. Измерения считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний возраст девочек основной и контрольной групп на момент обследования не имел достоверных различий и составил соответственно $15,12 \pm 0,23$ года и $14,9 \pm 0,23$ года. Анализ оценки физического развития выявил достоверно более высокую ($p < 0,001$) массу тела у девочек основной группы (табл. 1), в то время как длина тела не имела достоверных различий у девочек в основной и контрольной группах. Массо-ростовой индекс у девочек с АИТ имел более высокие значения $20,59 \pm 0,4$, чем в контрольной группе ($p < 0,01$). Одним из наиболее информативных показателей является окружность грудной клетки. Так, этот показатель на выдохе у девочек основной группы был достоверно выше ($p < 0,05$), чем у здоровых (табл. 1).

Таблица 1

Показатели физического развития девочек-подростков с аутоиммунным тиреоидитом

Группы обследованных	Масса тела, кг	Длина тела, см	Массо-ростовой показатель	Окружность грудной клетки		
				Вдох, см	Выдох, см	Покой, см
Основная, n=33	$55,8 \pm 1,0^{***}$	$164,3 \pm 1,0$	$20,59 \pm 0,4^{**}$	$85,58 \pm 0,96$	$83,26 \pm 0,88^*$	$80,62 \pm 3,0$
Контроль ная, n=20	$49,9 \pm 1,1$	$162,5 \pm 1,4$	$19,0 \pm 0,4$	$78,7 \pm 4,4$	$74,55 \pm 4,15$	$75,5 \pm 4,2$

Примечание * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – достоверность различий в сравнении со здоровыми девочками

Оценивая гармоничность физического развития, нами было выявлено, что среднее гармоничное физическое развитие имели 18,2% девочек с АИТ. Низкое и ниже среднего гармоничное – 6,05%; высокое и выше среднего гармоничное – 9,1%. Выше среднего и среднее дисгармоничное физическое развитие с избытком массы тела установлено у 51,5% девочек. Низкое и ниже среднего дисгармоничное физическое развитие с избытком массы тела 2 степени у 9,1%. Высокое и выше среднего дисгармоничное с дефицитом массы тела 1-2 степени у 6,05% девочек.

Таким образом, в основной группе дисгармоничное физическое развитие с избытком массы тела наблюдалось у 60,6% девочек, с дефицитом массы тела – у 6,05%. Несмотря на то, что гармоничное физическое развитие отмечено у 33,35% девочек с АИТ, среднее гармоничное развитие имели лишь 18,2% обследованных (рис. 1).

Среди здоровых девочек-подростков 40% имеют среднее гармоничное физическое развитие. Среднее резко дисгармоничное физическое развитие с избытком массы тела 2 степени наблюдалось у 10%, ниже среднего резко дисгармоничное с избытком массы тела 2 степени у 20%. Высокое дисгармоничное физическое развитие с дефицитом массы тела 1 степени выявлено у 10% и ниже среднего дисгармоничное физическое развитие с дефицитом массы тела 1 степени у 20% девочек контрольной группы.

Таким образом, у здоровых девочек дисгармоничное физическое развитие с избытком массы тела наблюдалось в 30% случаев и дисгармоничное физическое развитие с дефицитом массы тела также в 30% случаев, а среднее гармоничное физическое развитие у 40% обследованных контрольной группы (рис.1).

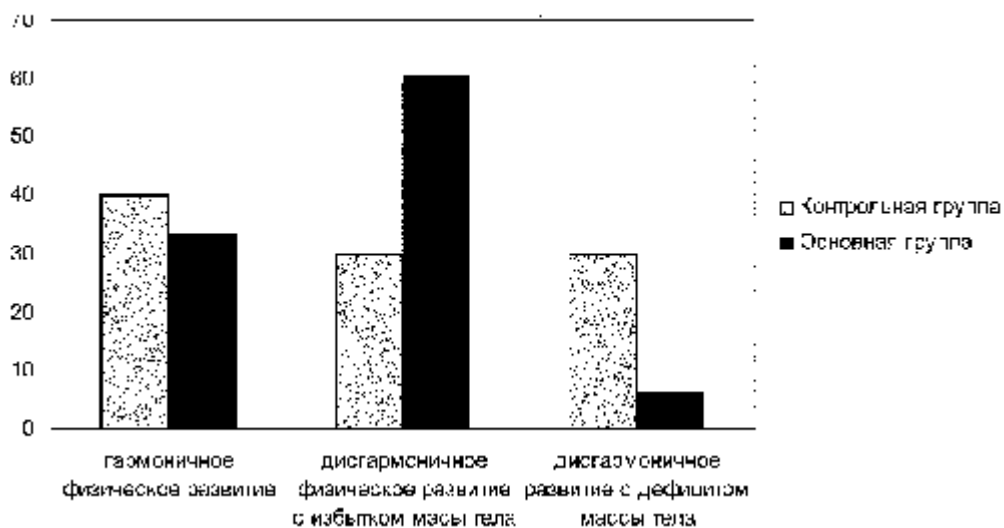


Рисунок 1

Становление функции репродуктивной системы отражают время наступления, характер менархе, а также появление вторичных половых признаков, оцениваемых по формуле РАхМаМе.

В целом, у всех девочек сохранена последовательность появления вторичных половых признаков (т.е. первыми начинают развиваться молочные железы, затем появляется оволосение лобка, позже появляется менархе и последним признаком является оволосение подмышечных впадин). Однако темпы развития вторичных половых признаков у девочек основной и контрольной группы разные (табл. 2). Так, у девочек с АИТ степень развития молочных желез достоверно выше ($p < 0,05$), чем у здоровых девочек. Бальный показатель оволосения подмышечных впадин так же был достоверно ($p < 0,001$) выше у девочек с АИТ (табл. 2).

Таблица 2

Развитие вторичных половых признаков у девочек-подростков с АИТ

Группы обследованных	Ма M±m	P M±m	Ax M±m	Me M±m	БПР M±m
Основная, n=33	4,1±0,06*	0,85±0,02	1,29±0,035***	4,7±0,34	11,33±0,21
Контрольная, n=20	3,88±0,04	0,88±0,02	1,1±0,017	5,46±0,44	11,1±0,2

Примечание * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ – достоверность различий по сравнению со здоровыми девочками.

При индивидуальном анализе и клиническом обследовании установлено, что 12,1% девочек основной группы имели задержку полового развития, проявляющуюся в запоздалом развитии вторичных половых признаков. Этот показатель достоверно ($p < 0,05$) отличался от группы здоровых сверстниц (табл. 3).

У 9,1% пациенток с АИТ были отмечены признаки гирсутизма (оволосение по мужскому типу) и гипоталамические нарушения, проявляющиеся прибавкой массы тела, стриями на бедрах, повышением артериального давления. В контрольной группе указанные изменения отсутствовали.

Достоверно чаще ($p < 0,05$) у девочек основной группы в 15,15% отмечено акне. Диффузную мастопатию имели 6% обследованных девочек основной группы. Воспалительные заболевания органов малого таза встречались достаточно часто как в основной (12,1%), так и в контрольной (20%) группах обследованных.

Дисфункциональные маточные кровотечения ювенильного периода выявлены у 21,1% девочек основной группы, в контрольной группе эта цифра составила 15% (табл. 3).

Таблица 3

Структура гинекологической патологии у девочек-подростков с аутоиммунным тиреоидитом

Гинекологическая патология	Основная группа, n=33 %	Контрольная группа, n=20 %
Альгоменорея	36,36	45
ДМК ювенильного периода	21,1	15
Нарушение становления менструальной функции	18,18*	0
Кистозная дегенерация яичников	15,15	5
Воспалительные заболевания органов малого таза	12,1	20
Задержка полового развития	12,1*	0
Диффузная мастопатия	6	0
Эрозия шейки матки	0	5

Примечание * $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению со здоровыми девочками.

Средний возраст появления менархе у девочек обследуемых групп не имел достоверных различий и составил в основной и контрольных группах соответственно $12,97 \pm 0,2$ года и $11,55 \pm 0,9$ года. В тоже время становление менструального цикла имело свои особенности в группах обследованных девочек. Так, менструальный цикл установился сразу у 45,45% девочек основной и у 70%-контрольной группы (табл. 4). В последующие 1-2 года менструальный цикл установился еще у 15,1% девочек основной и у 15% контрольной групп. Неустановившийся менструальный цикл имели 30,3% девочек с АИТ. И этот показатель достоверно отличался от контрольной группы ($p < 0,01$). На момент обследования менархе отсутствовало у 9,1% девочек с АИТ и у 10% здоровых обследованных. Продолжительность менструального цикла 21-35 дней выявлена в 60,6% девочек основной и в 85% контрольной группах. Альгоменорея и гиперполименорея с одинаковой частотой выявлялись у девочек обследованных групп (табл. 4).

Таблица 4

Становление и характер менструальной функции у девочек-подростков с аутоиммунным тиреоидитом

Становление ритма менструаций	Основная группа, n=33 %	Контрольная группа, n=20 %
Установились сразу	45,45	70
До 6 месяцев	9,1	0
От 6 – до 12 месяцев	3	0
От 1- до 2 лет	3	15
Не установились	30,3**	5
Нет месячных	9,1	10
Длительность менструального цикла от 21 до 35 дней	60,6	85
Более 35 дней	6	5
Альгоменорея	36,36	45
Гиперполименорея	21,1	15

Примечание $**p < 0,01$ – достоверность различий по сравнению со здоровыми девочками.

При проведении эхоскопического исследования органов малого таза было установлено, что размеры матки у девочек с АИТ достоверно больше (длина $4,67 \pm 0,13$ см $p < 0,05$ и передне-задний размер $3,65 \pm 0,17$ см $p < 0,001$), чем у здоровых девочек (табл. 5).

Таблица 5

Размеры матки у девочек-подростков с аутоиммунным тиреоидитом по данным эхоскопического исследования

Группы обследованных	Длина, см	Ширина, см	Передне-задний размер, см	Толщина эндометрия, мм
Основная группа, n=33	$4,67 \pm 0,13^*$	$4,01 \pm 0,22$	$3,65 \pm 0,17^{***}$	$6,34 \pm 0,78$
Контрольная группа, n=20	$4,16 \pm 0,22$	$4,06 \pm 0,14$	$2,58 \pm 0,17$	$5,87 \pm 0,7$

Примечание $*p < 0,05$; $***p < 0,001$ – достоверность различий по сравнению со здоровыми девочками.

Размеры яичников у девочек основной и контрольных групп достоверных различий не имели (табл. 6), однако кистозная дегенерация яичников выявлена у 15,15% девочек с АИТ. В тоже время у здоровых эта патология имела место лишь в 5% случаев. Достоверно чаще ($p < 0,05$) у девочек основной группы выявлены нарушения становления менструальной функции (табл. 3).

Таблица 6

Размеры яичников у пациенток с аутоиммунным тиреоидитом по данным эхоскопического исследования

Группы обследованных	Правый яичник			Левый яичник		
	Длина, см	Ширина, см	Толщина, см	Длина, см	Ширина, см	Толщина, см
Основная группа, n=33	$2,88 \pm 0,15$	$2,31 \pm 0,19$	$1,73 \pm 0,12$	$3,06 \pm 0,17$	$2,0 \pm 0,18$	$2,62 \pm 0,25^{***}$
Контрольная группа, n=20	$2,85 \pm 0,13$	$2,13 \pm 0,09$	$1,54 \pm 0,18$	$2,64 \pm 0,24$	$2,15 \pm 0,12$	$1,53 \pm 0,16$

Примечание $***p < 0,001$ – достоверность различий по сравнению со здоровыми девочками.

Для оценки состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и щитовидной железы у девочек с АИТ были исследованы уровни гонадотропных, половых гормонов и гормонов щитовидной железы (ФСГ, ЛГ, ПРЛ, эстрадиол, прогестерон, тестостерон, ТТГ, общий тироксин, трийодтиронин). У девочек основной и контрольной групп ФСГ находился на достаточно низком уровне, в то же время эстрадиол был выше в основной группе, чем в контрольной. Уровень ЛГ был достоверно выше ($p < 0,05$) у девочек с АИТ, а содержание прогестерона оставалось на достаточно низком уровне. Пролактин был достоверно выше ($p < 0,001$) в основной группе девочек. Уровень тестостерона также достоверно выше ($p < 0,001$) у девочек с АИТ (табл. 7).

Таблица 7

Содержание гонадотропных, тиреоидных и половых гормонов в сыворотке крови у девочек-подростков

Гормоны	Основная группа, n=33	Контрольная группа, n=20
ФСГ мМЕ/л	3.73±0,41	2.9±0,97
ЛГ мМЕ/л	8.78±1,59*	4.31±0,85
ЛГ/ФСГ	4,4±1,9	1,5±0,37
Прол. пин мМЕ/л	478±41,8	248,4±20,6
Эстрадиол нмоль/л	0.8±0,31	0.49±0,07
Прогестерон нмоль/л	2,7±0,44*	8.06±2,6
Тестостерон нмоль/л	4,1±0,39***	1.68±0,42
ТТГ мМЕ/л	2.92±0,39***	1.22±0,21
Общий тироксин нмоль/л	110,85±2,8	85,25±2,95
Трийод тиронин нмоль/л	3,2±0,32**	2,2±0,18

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Выявленные изменения в гипофизарно-гонадной системе девочек с АИТ указывают на нарушения полового развития, дисфункцию половых желез, ановуляторный характер менструальных циклов, а также на задержку полового развития и гипоталамические нарушения.

Вероятно высокий процент развития диффузных мастопатий у девочек с АИТ можно объяснить установлением положительных корреляционных связей между ТТГ и ПРЛ ($r=0,36$), прогестероном и тестостероном ($r=0,64$), между прогестероном и эстрадиолом ($r=0,64$). Отрицательная корреляционная связь была выявлена между ЛГ и прогестероном ($r=-0,4$), что возможно доказывает ановуляторный характер менструальных циклов при аутоиммунном тиреоидите.

АИТ сопровождается расстройством во многих системах организма, в первую очередь репродуктивной, проявляясь ановуляторными менструальными циклами, кистозной дегенерацией яичников, гипоталамическим синдромом, что подтверждается повышенной секрецией ПРЛ ($p<0,001$), ТТГ ($p<0,001$), ЛГ ($p<0,05$) и тестостерона ($p<0,05$).

Выводы

- Физическое развитие девочек с АИТ значительно выше, чем у здоровых сверстников. Показатели массы тела и массо-ростовой индекс достоверно выше, чем у здоровых девочек. Дисгармоничное физическое развитие с избытком массы тела наблюдалось у 60,6% девочек с АИТ. Среднее гармоничное физическое развитие выявлено у значительно меньшего (18,2%) количества девочек основной группы.
- Темпы развития вторичных половых признаков у девочек с АИТ выше. Степень развития молочных желез и оволосения подмышечных впадин достоверно выше у пациенток с АИТ. В тоже время задержки полового развития наблюдались у 12,1% девочек основной группы.
- У девочек с АИТ достоверно чаще выявлена дисфункция половых желез, ановуляторный характер менструального цикла, гипоталамический синдром, диффузная мастопатия, кистозная дегенерация яичников.
- Уровни тиреотропного, лютеинизирующего гормонов, пролактина и тестостерона значительно выше, чем у здоровых девочек. Прием тироксина оказывает стимулирующее действие на уровни лютеинизирующего гормона и пролактина.
- Таким образом, АИТ сопровождается расстройствами во всех звеньях нейроэндокринной системы. Девочкам с такой патологией необходимо динамическое

наблюдение не только детского гинеколога, но и эндокринолога для своевременного выявления и коррекции нарушений становления репродуктивной системы.

Литература

1. Герасимов Г.А., Фадеев В.В., Свириденко Н.Ю. Йоддефицитные заболевания в России. Простое решение сложной проблемы. – Москва, 2002. – 168 с.
2. Дедов И.И., Трошина Е.А., Антонова С.А. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы // Проблемы эндокринологии. – 2002.-№2. – С. 6-13.
3. Касаткина Э.П. Роль асимптоматической гипотироксинемии у беременных с зобом в формировании ментальных нарушений у потомства // Проблемы эндокринологии. – 2003.-№2. – С. 3-7.
4. Касаткина Э.П. Актуальные вопросы детской и подростковой эндокринологии: Матер. Респ. Семинара главн. Детских эндокринологов Росс. Федерации. – Смоленск, 1999. – М., 1999. – С. 53-63.
5. Кияев А.В., Зайкова И. О., Фадеев В.В. Роль катамнеза при диффузном эутиреоидном зобе у детей пубертатного возраста // Проблемы эндокринологии. – 2003.-№6. – С. 32-36.
6. Леонова Т.А., Астахова Л.Н., Маркова С.В. Клинико-функциональное состояние щитовидной железы у детей больных аутоиммунным тиреоидитом, проживающих на территориях, после аварии на ЧАЭС // Экологическая антропология: Сб. науч. тр. Под ред. Т.В. Белоокой. – Минск, 1997.
7. Петунина Н.А. Клиника, диагностика и лечение аутоиммунного тиреоидита // Проблемы эндокринологии. – 2002.-№6. – С. 16-21.
8. Euyquem A. Immunopathologie de la thyroidite de hashimoto // Eurobiologiste. – 1998. – Vol. 32. – N 235. – P. 9-15.
9. Joshi J.V., Bhandacar S.D., Chada M. et al. Menstrual irregularities and lactation failure may precede thyroid dysfunction or goiter // J. Postgrad. Med. – 1993. – Jul.-Sep. – Vol.39 (3). – P. 137-141.
10. Schumm-Draeger P.-M. Thyreoiditis. Formen, Diagnostik, Therapie // Der Internist. – 1998.-Vol. 39. – P. 594-598