

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.43-055.2/.25-06:618.179-039.76-084

АЛЬФЕРОВИЧ
Елена Николаевна

**ОСОБЕННОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ
И СОМАТИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕВОЧЕК И ЖЕНЩИН
ПРИ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, РЕАБИЛИТАЦИЯ
И ПРОФИЛАКТИКА ВЫЯВЛЕННЫХ НАРУШЕНИЙ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальностям: 14.01.01 – акушерство и гинекология
14.01.08 – педиатрия

Минск 2013

Работа выполнена в УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Научные руководители:

Можейко Людмила Федоровна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой акушерства и
гинекологии УО «Белорусский государственный
медицинский университет»

Войтович Татьяна Николаевна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий 2-й кафедрой детских болезней УО
«Белорусский государственный медицинский
университет»

Официальные оппоненты:

Жукова Наталия Петровна,
доктор медицинских наук, профессор кафедры
акушерства и гинекологии УО «Витебский
государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»

Парамонова Нэлла Сергеевна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий 2-й кафедрой детских болезней УО
«Гродненский государственный медицинский
университет»

Оппонирующая организация: ГУ «Республиканский научно-практический
центр «Мать и дитя»

Защита состоится 13 февраля 2013 года в 12.00 часов на заседании совета
по защите диссертаций Д 03.18.01 в УО «Белорусский государственный
медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83,
тел. 272-60-87.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский
государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «___» января 2013 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук



О.Н. Волкова

ВВЕДЕНИЕ

Проблема сохранения здоровья девочек-подростков и женщин детородного возраста сохраняет свою актуальность и в настоящее время, во многом определяя демографическую безопасность нашей страны. Одними из приоритетных направлений здравоохранения являются вопросы профилактики и прогнозирования индивидуальных рисков развития тех патологических состояний, которые могут неблагоприятно влиять на состояние и развитие репродуктивного здоровья каждой девочки, начиная с рождения вплоть до достижения ею детородного возраста [Т.М. Варламова, 2005; С.И. Елгина, 2009; С.А. Ляликов, 2009; О.А. Пересада, 2007; Е.Б. Храмова, 2002].

Репродуктивная система женщины подвержена воздействию различных экзо- и эндогенных факторов, ее становление претерпевает серьезные изменения в ответ на средовую агрессию [Л.Ф. Можейко, 2002]. Именно по этой причине наблюдаемый в настоящее время рост соматической и тиреоидной патологии у детей и взрослых отражается на развитии репродуктивной системы у девочек и вызывает особую тревогу. Среди факторов, влияющих на наступление и течение периода полового созревания девочек как будущих матерей, ведущая роль отводится наследственным и конституциональным особенностям, физическому развитию, стрессовым состояниям, которые необходимо учитывать при составлении прогнозных показателей как качественного, так и количественного воспроизводства населения на перспективу [А.А. Баранов, 1998; Л.Ф. Можейко, 2002; У.Ф. Насирова, 2006; В.П. Сметник, 1995, Н.И. Фадеева, 1998].

Несмотря на большое количество исследований в этой области, до сих пор отсутствуют динамические пролонгированные исследования по изучению становления репродуктивной функции на фоне различных заболеваний щитовидной железы: диффузного нетоксического зоба (ДНЗ) и аутоиммунного тиреоидита (АИТ), начиная с раннего пубертатного периода вплоть до реализации женщиной детородной функции. В настоящее время имеются лишь единичные исследования, касающиеся состояния здоровья детей, рожденных от таких матерей, а роль и доля наследственной предрасположенности к сочетанной тиреоидной патологии и нарушениям репродуктивной функции детально не была изучена. В этой связи разработка и использование новых комплексных подходов к профилактике и прогнозированию нарушений репродуктивной функции на фоне патологии щитовидной железы (ЩЖ) у девочек, с рождения и вплоть до вступления в детородный возраст, представляет большое значение для практического здравоохранения и определяет актуальность проведенных научных исследований.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами (проектами) и темами. Диссертационное исследование выполнено в рамках темы НИР кафедры акушерства и гинекология УО БГМУ «Профилактика и лечение патологии течения беременности, родов, послеродового периода и гинекологических заболеваний у женщин Республики Беларусь», утвержденной государственным центром регистрации НИР на 2003–2007 гг., № госрегистрации 20031742.

Цель и задачи исследования

Цель исследования – дать оценку состояния репродуктивной функции и соматического здоровья девочек, женщин детородного возраста и их потомства при патологии ЩЖ, разработать схемы наблюдения и пути коррекции выявленных нарушений.

Задачи исследования:

1. Оценить особенности соматического, физического, психического и полового развития у девочек раннего пубертатного и подросткового возраста при патологии ЩЖ.

2. Изучить средовые и наследственные факторы предрасположения к развитию тиреоидной патологии и репродуктивным нарушениям у девочек раннего пубертатного и подросткового возраста, женщин детородного возраста и их потомства, и установить долю наследственной предрасположенности.

3. Изучить особенности репродуктивной функции у женщин детородного возраста с патологией ЩЖ (ДНЗ, АИТ, после комбинированного лечения карциномы ЩЖ). Оценить состояние здоровья, показатели физического и нервно-психического развития, тиреоидной функции, рожденных ими детей в периодах новорожденности и раннем возрасте.

4. Исследовать функциональное состояние гипофизарно-гонадной системы, ЩЖ у девочек раннего пубертатного и подросткового возраста и детей, рожденных от женщин с патологией ЩЖ.

5. Определить показания к выделению девочек в группы риска по нарушениям полового созревания и тиреоидной патологии, разработать схемы динамического наблюдения девочек раннего пубертатного и подросткового возраста, женщин детородного возраста и детей, рожденных от матерей с патологией ЩЖ с определением путей коррекции выявленных нарушений.

Объект исследования: 147 детей, из них 98 девочек в возрасте 9–18 лет с различными заболеваниями ЩЖ и 49 детей, рожденных от женщин с патологией ЩЖ; 65 детей контрольной группы без тиреоидной патологии; 49 женщин с заболеваниями ЩЖ и 29 женщин, не имеющих заболеваний ЩЖ.

Предмет исследования: данные анамнеза, результаты клинических, лабораторных (определение вкусовой чувствительности к фенилтиокарбамиду,

уровни гормонов ЩЖ, половых и гипофизарных гормонов) и инструментальных (ультразвуковых исследований ЩЖ, органов малого таза, денситометрии) исследований, результаты клинико-генеалогического анализа, психологического тестирования.

Положения, выносимые на защиту:

1. ДНЗ и АИТ имеют все признаки мультифакториальных заболеваний, развивающихся на фоне полигенного типа наследования предрасположения. Для рака ЩЖ доля средовых факторов является преобладающей. Неблагоприятными средовыми факторами, реализующими наследственную предрасположенность, являются общемедицинские, соматические и инфекционные заболевания, а также их сочетания.

2. В периоде становления репродуктивной функции у девочек с тиреоидной патологией (ДНЗ, АИТ, рак ЩЖ) характерны выраженные, нарастающие с возрастом изменения со стороны нейроэндокринной системы, оказывающие негативное влияние на их физическое, половое, нервно-психическое развитие.

3. В детородном возрасте женщины с патологией ЩЖ (ДНЗ, АИТ, рак) предрасположены к гинекологической патологии (неразвивающиеся беременности, дисфункция яичников) и неблагоприятному течению беременности (гестозы, угроза прерывания беременности, фетоплацентарная недостаточность), соматическим заболеваниям (частые ОРЗ, ангины, ВСД). Здоровье детей, рожденных ими, в периодах новорожденности и раннем возрасте отличается низкими показателями адаптации и функциональной незрелостью органов и систем, снижением реактивности организма, высоким риском нервно-психических нарушений, явлениями транзиторного неонатального гипотиреоза, отклонениями в физическом развитии и наличием неполных форм преждевременного полового развития.

4. Дифференцированные схемы динамического наблюдения и предложенные критерии выделения в группы риска девочек по тиреоидной патологии и репродуктивным нарушениям позволяют проводить своевременную профилактику и коррекцию выявленных нарушений и направлены на сохранение репродуктивной функции девочек, начиная с рождения до достижения ими детородного возраста.

Личный вклад соискателя. Автором самостоятельно определены цели, задачи, название работы, объем исследования, разработаны его этапы, проведены клинические, лабораторные и инструментальные обследования, анкетирование, сформированы группы пациентов, оформлена первичная документация, получены информированные согласия родителей на исследования, проведены статистическая обработка и интерпретация полученных результатов, написана и оформлена диссертационная работа. Обоснование необходимости оценки физического и полового развития как

фактора риска нарушения репродуктивной функции у пациенток с патологией ЩЖ, приведено в статьях [2–5, 8, 13] и материалах научных конференций [18, 19] – вклад диссертанта 96%. Роль наследственных факторов в развитие тиреоидной патологии отражено в статьях [7, 10, 15] – вклад диссертанта 95%. Влияние патологии ЩЖ на становление репродуктивной функции приведено в статьях [2–5, 9, 12, 13] и материалах конференций [16, 18, 19] – вклад диссертанта 85%. Обоснование необходимости проведения психологического тестирования отражено в работе [6] и материалах конференции [20] – вклад диссертанта 85%. Оценка состояния здоровья детей первых лет жизни, рожденных от женщин с тиреоидной патологией, дана в статьях [1, 4, 11, 14] и материалах конференций [17] – вклад диссертанта 85%. По теме диссертации утверждены МЗ Республики Беларусь 2 инструкции [21, 22], которые внедрены в работу УЗ «1-я ГКБ», УЗ «3-я ДГКБ», «3-я городская детская поликлиника», «13-я городская детская поликлиника» г. Минска, что подтверждено актами внедрения, получено удостоверение на рационализаторское предложение, которое внедрено в работу УЗ «2-я ДГКБ» г. Минска.

Апробация результатов диссертации. Результаты проведенного исследования были доложены и обсуждены на: 8-й Республиканской научно-технической конференции студентов и аспирантов «НИРС-2003» (Минск, 2003), 60-й научной сессии Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета, посвященной 60-летию Победы в Великой Отечественной войне (Витебск, 2005), 5-й международной конференции «Сахаровские чтения 2005 года: экологические проблемы XXI века» (Гомель, 2005), ежегодной научной сессии БГМУ (Минск, 2005, 2006, 2009, 2010), Республиканской конференции «Неотложные состояния в акушерстве и гинекологии» в рамках выставки «Здравоохранение – 2006» (Минск, 2006), юбилейной научной конференции, посвященной 90-летию УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, 2011).

Опубликованность результатов диссертации. По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ. В том числе 10 статей в рецензируемых научных журналах общим объемом 4,17 авторских листа – 166928 печатных знаков, 10 статей в сборниках материалов конференций, научных трудов и тезисов докладов, 2 инструкции по применению. Без соавторов опубликовано 4 научные работы (1,6 авторских листа или 64022 печатных знаков), из них 3 статьи в рецензируемых научных журналах. Соавтор инструкции «Метод комплексной диагностики и лечебной тактики нарушений полового созревания у детей и подростков с тиреоидной патологией» (регистрационный № 001-0111 от 11.01.2011) и «Инструкция по выявлению особенностей становления и профилактике нарушений репродуктивной функции у девочек-подростков с зобом» (регистрационный № 61-0403 от 19.12.2003). Получено удостоверение

на рационализаторское предложение «Прогнозирование развития тиреоидной патологии у детей методом определения вкусовой чувствительности фенилтиокарбамида» № 1727, выданное в УО БГМУ 11.11.2010.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 119 страницах компьютерного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, основной части, включающей 6 глав, заключения, библиографического списка и приложений. Диссертация содержит 31 таблицу, 19 рисунков, 12 приложений. Библиографический список включает 257 работ и список 20 собственных публикаций автора.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач проведено комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование 212 детей: девочек раннего пубертатного возраста, девочек-подростков, детей первых 3-х лет жизни, рожденных от женщин с тиреоидной патологией и без данной патологии; 49 женщин с патологией ЩЖ и 29 женщин без патологии ЩЖ. Все обследованные пациенты распределены на три группы. Первая группа – 21 девочка раннего пубертатного возраста 9–11,5 лет (средний возраст $9,5 \pm 0,1$ лет) с заболеваниями ЩЖ; вторая группа – 77 девочек-подростков 14–18 лет (средний возраст $15,5 \pm 0,1$ лет) с патологией ЩЖ. Третья группа – 49 девочек, родившихся от 49 матерей с заболеванием ЩЖ, которая была разделена на две подгруппы: 20 детей неонатального периода и 29 детей раннего возраста (средний возраст $2,5 \pm 0,2$ лет). В контрольную группу вошли 16 девочек раннего пубертатного возраста ($9,5 \pm 0,2$ лет), 20 девочек-подростков ($15,3 \pm 0,2$ лет), 12 детей периода новорожденности и 17 детей периода раннего детства ($2,9 \pm 0,3$ года), 29 женщин без патологии ЩЖ. Все обследуемые группы в зависимости от вида патологии ЩЖ были разделены на подгруппы.

Антропометрические исследования проводились по стандартной методике. ИМТ, гармоничность физического развития оценивались с использованием перцентильных кривых и таблиц для данного возраста и пола [А.В. Мазурин, 2009]. Оценку полового развития девочек проводили по J.M. Tanner (1973) и формуле, предложенной Л.Г. Тумилович (1975). Степень выраженности вторичных половых признаков оценивалось в баллах (БПР), предложенных М.В. Максимовой (1990). Психологический статус личности, оценка типов акцентуации характера изучена с помощью патохарактерологического диагностического опросника для подростков [А.Е. Личко, 1992]. Оценка риска нарушений нервно-психического развития новорожденных детей проведена с использованием прогностической таблицы, предложенной Т.В. Коваленко (2001). Клинико-генеалогический анализ проведен по методу D.S. Falconer

(1965). Чувствительность к ФТК (фенилтиокарбамиду) изучена методом, предложенным Н. Hariis и Н. Kalmus (1949). Эхоскопия ЩЖ и органов малого таза проводилась на аппарате Image Point и «Contron». Радиоиммунным методом с использованием стандартных наборов ХОП ИБОХ НАН РБ определялось содержание фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, пролактина (ПРЛ), тиреотропного гормона (ТТГ), эстрадиола (Е2), прогестерона (Прог), тестостерона (Тест), свободного (Т3св) и общего трийодтиронина (Т3), свободного тироксина (Т4св) и общего тироксина (Т4). Минеральная плотность кости исследовалась методом двойной рентгеновской абсорбциометрии на денситометре «Sophos L-XRA». Исследование проводилось на базе Республиканской клинической больницы медицинской реабилитации.

Статистический анализ материала проводился с использованием пакета программ «Statistica 6.0» и программ статистического анализа Excel-2000 с предварительной проверкой соответствия рассматриваемых переменных нормальному распределению по критерию Шапиро–Уилка. Достоверность различий между средними величинами оценивали по критерию Стьюдента (t). Для сравнения двух независимых выборок применяли U-критерий Манна–Уитни, критерий Колмогорова–Смирнова, для сравнения связанных выборок – критерий Вилкоксона. Статистическую значимость различий между качественными характеристиками оценивали при помощи критерия χ^2 . Характер и выраженность связей между различными показателями определяли, используя ранговую корреляцию по Спирмену.

Результаты и их обсуждение

Анализ состояния здоровья девочек с патологией ЩЖ позволил установить, что девочки раннего пубертатного возраста с ДНЗ в анамнезе страдали частыми ОРЗ (25%), каждая третья девочка перенесла острый бронхит и пневмонию и имела патологию ЛОР-органов (33,3%), сахарный диабет 1 типа (25%). Девочки раннего пубертатного возраста с АИТ, в отличие от контрольной группы, достоверно чаще болели повторными ОРЗ (77,8%; $\chi^2=6,3$, $p<0,05$), также имели сопутствующую эндокринную патологию (22,2%). Девочки-подростки с ДНЗ (90,6%), по сравнению с девочками раннего пубертатного возраста, чаще болели ОРЗ (в 3,6 раза; $\chi^2=10,5$, $p=0,01$), 65,6% перенесли в этот период детские инфекции, у них значительно выросла гастропатология (40,6%; в 4,9 раза) и патология ЛОР-органов (46,8%). Девочки-подростки с АИТ, по сравнению с девочками раннего пубертатного возраста (77,8%), практически все (93,9%; $\chi^2=10,5$, $p=0,01$) страдали повторными ОРЗ, более половины из них перенесли детские инфекции, лакунарные гнойные ангины 69,7% ($\chi^2=5,3$, $p=0,05$), у них резко выросла ЛОР-патология в виде ежегодных обострений хронического тонзиллита у 72,7% ($\chi^2=8,3$, $p=0,01$), гастропатология (в 3,3 раза). Девочки-подростки, перенесшие операцию по поводу карциномы ЩЖ, также

были подвержены частым ОРЗ (91,7%; $\chi^2=5,3$, $p=0,05$), бронхитам (25%), ангинам (25%). С высокой частотой у них отмечалась патология гастродуоденальной зоны (33,3%). Таким образом, такой преморбидный фон в сочетании с патологией ЩЖ усугубляет тяжесть тиреоидной патологии и как следствие, приводит к нарушениям становления репродуктивной системы в этом и последующих возрастных периодах.

Нам представлялось важным изучить роль и долю наследственных факторов в формировании патологии ЩЖ у женщин и девочек и отклонений в становлении репродуктивной функции у наблюдаемых нами девочек. Все работы, свидетельствующие в пользу их генетической детерминации [Т.М. Варламова, 2005; Н.А. Курмачева, 2001; В.В. Фадеев, 2004; L. Braverman, 1996; R.K. Marwaha, 2000] основываются лишь на сборе родословных без их генеалогического анализа. Нами проведен клинико-генеалогический анализ 147 родословных пациентов с патологией ЩЖ и 65 контрольной группы. Установлено, что частота патологии ЩЖ в семьях больных пробандов по родословным I–II степени родства составила 0,415 (41,5%), что в 3,37 раз выше, чем в контрольной группе 0,123 (12,3%). Исследования по степени родства показали, что среди родственников I степени родства частота патологии ЩЖ составила 0,319 (31,9%), что в 2,6 раз выше, чем в контрольной группе 0,123 (12,3%). У родственников II степени родства частота изучаемого признака снижалась до 0,0952 (9,52%), что является одним из существенных признаков полигенности при наследственном предрасположении к патологии ЩЖ. Отягощенность по материнской линии составила 0,367 (36,7%), что в 4,0 раза выше, чем в контрольной группе 0,092 (9,2%). Родные сибсы больных пробандов были подвержены заболеваниям ЩЖ в 5,47 раз чаще (40,5%), чем в контрольной группе 0,074 (7,4%). Использование модели D.S. Falconer позволило установить, что коэффициент наследуемости предрасположения к тиреоидной патологии для родственников I степени родства составил $h^2=68,2\pm 1,9\%$, II степени родства – $h^2=34,2\pm 1,0\%$. В группе пациентов, оперированных по поводу рака ЩЖ, наследственный анамнез по тиреоидной патологии выявлен только у 8,3%, при этом коэффициент наследуемости h^2 составил $20,0\pm 1,3\%$, что свидетельствует о низкой доле наследственных факторов в реализации заболевания и высоком удельном весе средовых факторов. Коэффициент наследуемости предрасположения к сочетанной патологии тиреоидной и репродуктивной систем (первичное бесплодие, нарушения менструального цикла) составил $h^2=78,4\pm 8,0\%$, что является высоким риском предрасположенности как к заболеваниям ЩЖ, так и к патологии репродуктивной системы в этих семьях. На участие неблагоприятных внешнесредовых факторов в реализации наследственного предрасположения к болезни приходится 31,8% и 21,6% соответственно. Это положение имеет

важное значение в плане составления прогноза для будущего потомства девочек, страдающих заболеваниями ЩЖ, так как быстро возрастающая разница в коэффициенте наследуемости между родственниками I и II степени родства, а также быстро убывающая частота заболеваний ЩЖ у родственников II степени родства и высокая – в I степени родства, свидетельствует о значительном риске для всех последующих поколений родственников больного пробанда в отношении их подверженности к заболеваниям ЩЖ и нарушениям в формировании репродуктивного здоровья.

Особое значение в настоящее время придается поиску генетических маркеров, по которым можно было бы отнести больных с патологией ЩЖ к определенной группе – гетеро- или гомозигот по определенному генетическому маркеру, определяя тем самым пациентов в группу риска по тиреоидной патологии. В результате обследования 28 девочек с подтвержденным диагнозом АИТ было установлено, что все больные ощущали вкус горечи фенилтиокарбамида. Однако 64,3% были отнесены к сверхчувствительным пациентам ($\chi^2=6,9$, $p=0,01$), так как имели повышенный порог восприятия горечи (доминантные гомозиготы), то есть они будут предавать этот доминантный ген следующему поколению.

С целью установления клинико-психологических особенностей личности нами были обследованы девочки-подростки с патологией ЩЖ. Установлено, что более половины обследованных имели лабильный тип акцентуации характера ($\chi^2=3,8$, $p=0,05$) с уже сформировавшимися различными отклонениями в поведенческих реакциях, высокий риск развития депрессий ($\chi^2=3,8$, $p=0,05$), у них преобладала низкая конформность ($\chi^2=3,8$, $p=0,05$), высокий риск социальной дезадаптации ($\chi^2=10,8$, $p=0,001$), свидетельствующие о наличии серьезных личностных проблем у девочек-подростков, что требует психологической поддержки психолога, педиатра, родителей и должно учитываться при назначении лечебно-профилактических мероприятий.

Неоспоримо значимыми факторами для прогноза становления репродуктивной системы являются параметры физического развития. Оценивая физическое развитие девочек раннего пубертатного возраста с ДНЗ, АИТ, нами было выявлено, что достоверно отличимым показателем была масса тела девочек, больных АИТ ($39\pm 2,4$ кг; $p_2=0,03$) и длина тела больных с ДНЗ ($134\pm 1,6$ см; $p_1=0,02$), то есть девочки с АИТ имели большую массу тела, а девочки с ДНЗ были высокими с нормальными показателями массы тела. Дисгармоничное физическое развитие отмечено у 66,7% девочек с ДНЗ и АИТ ($\chi^2=6,7$, $p=0,01$), что в 1,5 раза чаще, по сравнению с контрольной группой. У 1/3 ($\chi^2=3,8$, $p=0,05$) девочек раннего пубертатного возраста с ДНЗ отмечено преждевременное половое развитие в виде изолированного телархе и пубархе. Девочки с АИТ имели достоверно более высокие показатели развития

вторичных половых признаков (БПР= $2,5\pm 0,2$; $p_2 < 0,01$), по сравнению с контрольной группой (БПР= $1,4\pm 0,2$). Достоверных различий в размерах внутренних половых органов девочек с патологией ЩЖ в раннем пубертатном периоде и контрольной группы не было выявлено. У девочек-подростков с АИТ параметры роста не отличаются от здоровых, в то же время девочки-подростки с ДНЗ ($166,9\pm 1,4$ см; $p_1 < 0,05$) и девочки, оперированные по поводу карциномы ЩЖ ($166,3\pm 1,3$ см; $p_3 < 0,05$), имеют более высокие его показатели. Масса тела преобладала у всех наблюдаемых нами групп подростков с патологией ЩЖ ($58,0\pm 1,3$ кг, $p_1 < 0,001$; $55,8\pm 1,0$ кг, $p_2 < 0,001$; $55,5\pm 1,3$ кг, $p_3 < 0,01$), ИМТ был достоверно выше ($20,7\pm 0,4$ кг/м², $p_1 < 0,01$; $20,6\pm 0,4$ кг/м², $p_2 < 0,01$; $20,4\pm 0,6$ кг/м², $p_3 < 0,05$) во всех группах, по сравнению с контрольной группой ($19,0\pm 0,4$ кг/м²). Такая же тенденция отмечена в отношении окружности грудной клетки, которая была достоверно выше у всех больных подростков ($p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,01$; $p_3 < 0,01$).

Результаты исследования минеральной плотности кости у девочек-подростков с АИТ выявили, что 30% подростков имеют снижение минеральной костной плотности для данного хронологического возраста (Z-критерий – $1,4\pm 0,3$). Таким образом, девочки-подростки с АИТ, имеющие отклонения в физическом развитии и нарушения становления репродуктивной функции, должны быть отнесены в группу риска по развитию остеопороза.

Балл полового развития был выше у девочек-подростков с АИТ и достоверно выше у пациенток с ДНЗ и прооперированных по поводу рака ЩЖ ($11,5\pm 0,1$; $p_1 < 0,05$ и $11,9\pm 0,2$; $p_3 < 0,05$), что свидетельствует о сохраняющихся и усугубляющихся отклонениях в половом развитии с возрастом. Только у 12,2% девочек с АИТ ($\chi^2=20$, $p=0,001$) установлена задержка полового развития. Регулярный менструальный цикл отмечен менее чем у половины обследованных с ДНЗ и АИТ ($\chi^2=8,4$, $p=0,01$ и $\chi^2=8,5$, $p=0,01$, соответственно). Не установившийся менструальный цикл отмечали 15,6% ($\chi^2=3,9$, $p=0,05$) девочек с ДНЗ и 30,3% ($\chi^2=8,3$, $p=0,01$) с АИТ. У девочек, оперированных по поводу карциномы ЩЖ, регулярный менструальный цикл выявлен в 83,3% случаев. У подростков с ДНЗ достоверно чаще выявлены альгоменорея ($\chi^2=5,6$, $p=0,05$) и гиперполименорея ($\chi^2=5,9$, $p=0,05$). При эхоскопическом исследовании яичников у 34,4% ($\chi^2=5,9$, $p=0,05$) девочек с ДНЗ и у 15,2% девочек с АИТ была выявлена кистозная дегенерация яичников. Девочки с АИТ достоверно чаще имели нарушения менструальной функции в виде гиперполименореи и ювенильных маточных кровотечений ($\chi^2=3,9$, $p=0,05$). Наибольший процент диффузной мастопатии ($\chi^2=24,8$, $p=0,001$), воспалительных заболеваний органов малого таза ($\chi^2=5,3$, $p=0,05$) был выявлен у девочек, оперированных по поводу карциномы ЩЖ.

Анализ гормонального статуса девочек раннего пубертатного возраста с ДНЗ не выявил достоверных различий по сравнению с контрольной группой.

В группе девочек с АИТ уровень ТТГ был достоверно выше ($p_2 < 0,01$), чем в контрольной группе, что свидетельствует о недостаточной медикаментозной компенсации. Уровень ФСГ и ЛГ у пациенток с АИТ достигал средних значений, характерных для девочек-подростков старшего возраста (ФСГ $2,8 \pm 0,7$ мМЕ/мл и ЛГ $3,2 \pm 0,8$ мМЕ/мл) и был достоверно выше ($p_2 < 0,05$ и $p_2 < 0,001$ соответственно), чем в группе здоровых девочек. У пациенток с АИТ, имеющих достоверно большую массу тела ($p_2 = 0,03$) и более высокую степень развития вторичных половых признаков (БПР $2,5 \pm 0,2$; $p_2 < 0,01$), выявлена слабая положительная корреляционная связь между ФСГ и ЛГ и степенью развития вторичных половых признаков ($r_s = 0,1$ и $r_s = 0,25$ соответственно). При этом более высоким уровням ЛГ в крови девочек с АИТ соответствовали и более высокие показатели ФСГ ($r_s = 0,3$). Средние концентрации ПРЛ в крови пациенток с АИТ были достоверно выше ($p_2 < 0,05$), чем в группе здоровых девочек. Уровни эстрадиола и прогестерона у пациенток с АИТ и ДНЗ (E_2 $0,06 \pm 0,01$ нмоль/л и $0,09 \pm 0,01$ нмоль/л; Прог $0,2 \pm 0,1$ нмоль/л и $1,2 \pm 0,6$ нмоль/л) находятся на нижних значениях нормы для данной возрастной группы здоровых девочек (E_2 $0,07 \pm 0,01$ нмоль/л; Прог $0,1 \pm 0,1$ нмоль/л). Концентрация тестостерона в сыворотке крови во всех обследуемых группах находилась на достаточно низком уровне (ДНЗ $0,4 \pm 0,1$ нмоль/л; АИТ $0,5 \pm 0,1$ нмоль/л; контрольная группа $0,8 \pm 0,1$ нмоль/л).

Исследование тиреоидного статуса, гонадотропных и половых гормонов у девочек-подростков с ДНЗ показало достоверное увеличение уровня ТТГ ($p_1 < 0,05$), Т4 общего ($p_1 < 0,001$), ФСГ ($p_1 < 0,05$), при достоверно сниженном уровне Т3 ($p_1 < 0,05$), секреция ЛГ не имела достоверных различий с аналогичным показателем здоровых сверстниц, а средний уровень ПРЛ, также как и уровень ТТГ, был достоверно выше ($p_1 < 0,05$). Содержание эстрадиола у девочек-подростков с ДНЗ достоверно отличалось ($p_1 < 0,05$) от контрольной группы и было выше нормальных показателей для данной возрастной группы. Высокий уровень эстрогенов при относительно высоких показателях ФСГ подтверждается прямой корреляционной зависимостью ФСГ и E_2 ($r_s = 0,46$). Уровень прогестерона у пациенток с ДНЗ, по сравнению контрольной группой, был снижен почти в 2 раза, установлена обратная корреляционная связь данного гормона с ЛГ ($r_s = -0,37$). Выявленные изменения могут приводить к ювенильным маточным кровотечениям, гиперполименореи, что наблюдалось нами у 34,4% девочек с ДНЗ ($\chi^2 = 5,9$, $p = 0,05$). Уровень тестостерона у пациенток с ДНЗ был достоверно выше ($p_1 < 0,001$), чем у здоровых девочек. Высокий уровень тестостерона при достаточно низком содержании прогестерона на фоне повышения ПРЛ ($p_1 < 0,05$) и ФСГ ($p_1 < 0,05$), способствует формированию поликистоза яичников, который наблюдался нами у 34,4% девочек ($\chi^2 = 3,9$, $p = 0,05$).

В группе девочек-подростков с АИТ, в сравнении со здоровыми подростками, на фоне увеличения уровня ТТГ ($p_2 < 0,001$), Т4 ($p_2 < 0,001$), Т3 ($p_2 < 0,01$), ПРЛ ($p_2 < 0,001$) и ЛГ ($p_2 < 0,05$) выявлено нарушение функции яичников. При этом, концентрация прогестерона достоверно ниже ($p_2 < 0,05$), а уровень тестостерона достоверно увеличивался ($p_2 < 0,001$) на фоне незначительного повышения уровня эстрадиола и тенденции к снижению ФСГ. Установлена отрицательная корреляционная зависимость между ЛГ и прогестероном ($r_s = -0,4$). Выявленные нами изменения указывают на функциональную недостаточность фолликулов. У подростков с АИТ соотношение ЛГ/ФСГ превышало нормальные значения в 2–3 раза ($4,4 \pm 1,9$). При этом, уровень прогестерона снижался в 2,5 раза ($p_2 < 0,05$). Выявленные нами изменения в функционировании гипофизарно-гонадной системы, сопровождались нарушением менструального цикла в виде нерегулярных неустановившихся месячных ($\chi^2 = 8,3$, $p = 0,01$), ювенильных маточных кровотечений ($\chi^2 = 3,9$, $p = 0,05$), большинство пациенток имели достоверно большую массу тела ($p_2 < 0,01$), поликистоз яичников был выявлен у 15,2% девочек.

При анализе функционирования гипофизарно-гонадной системы у девочек, оперированных по поводу карциномы ЩЖ, выявлено достоверно низкое содержание ЛГ ($p_3 < 0,05$), эстрадиола ($p_3 < 0,05$). Средние уровни ФСГ и тестостерона были в пределах возрастной нормы. Уровень ПРЛ у девочек обследуемой группы, в сравнении со здоровыми подростками, были значительно выше ($p_3 < 0,001$). Таким образом, наличие тиреоидной патологии ведет к глубоким изменениям в гипоталамо-гипофизано-тиреоидной системе, нарушениям менструальной функции, оказывает негативное влияние на физическое и половое развитие девочек-подростков. Это диктует необходимость включать в программу диспансерного наблюдения девочек с патологией ЩЖ обязательный регулярный осмотр детского гинеколога и эндокринолога для выработки правильной тактики при назначении лечения и проведения реабилитации, так как девушки-подростки вступают в детородный возраст.

Свидетельством важности этого положения является то, что по нашим данным женщины с патологией ЩЖ, вступающие в детородный возраст, достоверно чаще, по сравнению с контрольной группой, имели гинекологическую патологию: неразвивающиеся беременности в анамнезе ($\chi^2 = 3,8$, $p = 0,05$), функциональные кисты яичников ($\chi^2 = 3,8$, $p = 0,05$), дисфункцию яичников ($\chi^2 = 3,8$, $p = 0,05$), диффузную мастопатию ($\chi^2 = 6,7$, $p = 0,01$), воспалительные заболевания органов малого таза (хронический аднексит – 24,5%, кольпит – 16,3%). Неблагоприятное течение беременности у женщин с патологией ЩЖ встречалось также достоверно чаще по сравнению с здоровыми ($\chi^2 = 6,08$, $p = 0,05$) и проявлялось гестозами второй половины беременности ($\chi^2 = 3,8$, $p = 0,05$), что в 3,5 раза чаще, чем в контрольной группе,

угрозой прерывания беременности ($\chi^2=6,08$, $p=0,05$), фетоплацентарной недостаточностью ($\chi^2=9,06$, $p=0,01$) и развившейся внутриматочной гипоксией плода 20,4%. Женщины детородного возраста с патологией ЩЖ, равно как и подростки, достоверно чаще имели хронические заболевания верхних дыхательных путей ($\chi^2=4,9$, $p=0,05$), сердечно-сосудистую патологию ($\chi^2=6,9$, $p=0,01$), гастропатологию – 36,7%, хронический пиелонефрит – 12,2%.

ЩЖ во время беременности испытывает стрессовые реакции, что может приводить к гипотиреозу и негативно отразится не только на здоровье самой беременной, но и ставить под угрозу здоровье плода, развитие его психомоторных способностей и будущего интеллекта еще до рождения ребенка. В связи с этим важно было оценить состояние здоровья детей, рожденных от женщин с патологией ЩЖ (ДНЗ, АИТ). Установлено, что такие дети достоверно чаще, по сравнению с контрольной группой детей, имели морфофункциональную незрелость ($\chi^2=3,8$, $p=0,05$), у каждого четвертого ребенка развивалась белково-энергетическая недостаточность ($\chi^2=3,8$, $p=0,05$), у 2/3 детей ($\chi^2=6,7$, $p=0,01$) развилась неонатальная желтуха, с высокой частотой (40%) выявлялась патология ЦНС, инфекционно-воспалительные заболевания ($\chi^2=3,8$, $p=0,05$), что свидетельствует о нарушении процессов адаптации и функциональной незрелости органов и систем, снижении реактивности организма. Риск нервно-психических нарушений у детей, рожденных от матерей с патологией ЩЖ достоверно выше ($p<0,01$), чем у детей, чьи матери не имели патологии ЩЖ. Установлено, что 35% ($\chi^2=5,2$, $p=0,05$) детей, рожденных от матерей с патологией ЩЖ (ДНЗ, АИТ), родились с задержкой внутриутробного развития по ассиметричному типу, то есть с более низкими показателями физического развития по массе тела (2827 ± 34 г). В возрасте одного месяца у этих детей также была достоверно меньшая масса тела ($p<0,001$), чем у детей от здоровых матерей. Нами не выявлено влияния лечения рака ЩЖ у женщин, на вес их детей при рождении, течение неонатального периода, показатели физического развития в раннем возрасте у этих детей не отличаются от контрольной группы. В раннем возрасте дети, родившиеся от матерей с заболеванием ЩЖ (ДНЗ, АИТ), имели более низкие показатели физического развития: масса тела и окружность головы достоверно меньше ($p_1<0,05$ и $p_1<0,001$ соответственно), чем в контрольной группе детей. У 12,5% девочек, родившихся от матерей с ДНЗ, отмечена неполная форма преждевременного полового развития в виде изолированного телархе.

Исследование гормонального статуса выявило, что 15% детей от матерей с патологией ЩЖ имеют клинко-лабораторный транзиторный неонатальный гипотиреоз. Уровень ТТГ у них составил $5,1\pm 0,5$ мЕД/л, уровень Т4 свободного $27,4\pm 9,5$ пмоль/л. Остальные дети этой группы имели нормальные значения ТТГ, хотя среднее его значение было достоверно выше ($p<0,05$), по сравнению с

контрольной группой детей. Достоверных отличий в гормональном статусе детей раннего возраста не было выявлено. Однако у детей, рожденных от матерей ДНЗ и АИТ, имелись изменения соотношения гормонов ЩЖ, то есть уровень Т4 свободного повышен ($28,4 \pm 2,3$ нмоль/л), по сравнению с контрольной группой, а уровни Т3 свободного и ТТГ не отличались. Таким образом, дети, рожденные от матерей с ДНЗ и АИТ, не испытывают дефицита йода, но тенденция к повышению концентрации Т4 свободного свидетельствует о более высоком его потреблении на фоне нормального функционирования гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, что приводит к более напряженной работе ЩЖ ребенка.

В группе детей, рожденных от матерей, перенесших рак ЩЖ, по сравнению с контрольной группой, отмечены относительно низкие цифры Т4 свободного ($17,1 \pm 2,8$ пмоль/л), значения Т3 свободного ($4,0 \pm 0,5$ нмоль/л), находящиеся на верхней границе нормы, при нормальных значениях ТТГ ($2,4 \pm 0,4$ мМЕ/л), что может свидетельствовать о дефиците йода. Учитывая полученные нами клинико-лабораторные данные целесообразно всех детей, рожденных от матерей с патологией ЩЖ, с рождения выделять в группы риска по развитию тиреоидной патологии и проводить мониторинг не только педиатром, но и эндокринологом.

В результате проведенных исследований нами разработана скрининг-программа, включающая 5 этапов: выделение детей в группу риска по развитию тиреоидной патологии и нарушению полового созревания, наблюдение за детьми с заболеваниями ЩЖ и нарушениями полового созревания, а также наблюдение за молодыми женщинами детородного возраста с тиреоидной патологией и их новорожденными детьми.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

Заболевания ЩЖ (ДНЗ, АИТ, рак) в сочетании с высокой частотой экстрагенитальной патологии (ОРЗ, патология ЛОР-органов и сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет) у девочек раннего пубертатного и подросткового возраста неблагоприятно отражаются на становлении репродуктивной функции, физическом, нервно-психическом развитии и генетически детерминированы, что проявляется нарушениями адаптационно-приспособительных реакций с низким порогом устойчивости к неблагоприятным средовым факторам и определяет высокий риск развития репродуктивных нарушений в этот период жизни девочек, сохраняется и прогрессирует в детородном возрасте женщин, влияет на состояние здоровья, физическое, половое, нервно-психическое развитие их потомства. Представленные в работе результаты исследований позволяют сделать следующие выводы:

1. АИТ и ДНЗ относятся к группе мультифакториальных болезней с полигенным типом наследования, что подтверждается высокой частотой патологии ЩЖ у родственников I–II степени родства (0,415), которая быстро снижается в последующих поколениях (с 0,319 до 0,0952). Доля наследственных факторов в формировании предрасположения к тиреоидной патологии составляет $h^2=68,2\pm 1,9\%$, а при сочетании тиреоидной и гонадной патологии $h^2=78,4\pm 8,0\%$, что свидетельствует о высоком риске развития патологии ЩЖ и репродуктивных нарушений у лиц женского пола в последующих поколениях. В реализации наследственного предрасположения доля внешнесредовых факторов составляет 31,8% и 21,6% соответственно. У девочек, оперированных по поводу рака ЩЖ, 60% из которых проживали на загрязненных радионуклидами территориях, доля наследственных факторов составляет только $20,0\pm 1,3\%$, а неблагоприятное воздействие средовых факторов – 80%, что подтверждает радиоиндуцированную патологию карциномы ЩЖ в постчернобыльский период у наших пациентов [7, 10].

2. Характерной особенностью психологического статуса у девочек-подростков с заболеваниями ЩЖ по сравнению со здоровыми является преобладание лабильного типа акцентуации характера ($\chi^2=3,8$, $p=0,05$), высокого риска депрессивных состояний ($\chi^2=3,8$, $p=0,05$) и социальной дезадаптации ($\chi^2=10,8$, $p=0,001$), выраженной реакции эмансипации ($\chi^2=6,6$, $p=0,01$), низкой конформности ($\chi^2=3,8$, $p=0,05$), что неблагоприятно сказывается на их социальной адаптации и является показанием для получения ими психологической поддержки как медицинского, так семейного характера [6, 20].

3. При патологии ЩЖ физическое развитие у 66,7% девочек характеризуется высокой степенью дисгармоничности ($\chi^2=6,7$, $p=0,01$) нарастающей с возрастом. Так, в раннем пубертатном возрасте при АИТ преобладает масса тела ($p_2=0,03$), а при ДНЗ – ростовые показатели ($p_1=0,02$). В подростковом возрасте девочки с ДНЗ, АИТ, раком ЩЖ продолжают набирать массу тела ($p_{1,2}<0,001$; $p_3<0,01$) и объем грудной клетки ($p_{1,2,3}<0,01$), а ростовые показатели более высокие при ДНЗ и раке ЩЖ ($p_{1,3}<0,05$). ИМТ достоверно высокий во всех группах ($p_{1,2}<0,01$; $p_3<0,05$). 30% подростков с АИТ имеют снижение минеральной плотности костной ткани, что увеличивает риск развития остеопороза в будущем [2–5, 8].

4. Быстрые темпы физического развития у девочек с патологией ЩЖ, отражаются на темпах полового развития. Для девочек с АИТ характерно быстрое и более выраженное развитие вторичных половых признаков уже в раннем пубертатном возрасте (БПР $p_2<0,01$). У 1/3 девочек с ДНЗ ($\chi^2=3,8$, $p=0,05$) отмечено преждевременное половое развитие (изолированное телархе, пубархе). Высокие темпы полового развития сохраняются и в подростковом возрасте у девочек с ДНЗ и перенесших рак ЩЖ (БПР $p_{1,3}<0,05$).

В подростковом возрасте при ДНЗ, АИТ нарушения репродуктивной функции проявляются в виде: задержки становления нормального менструального цикла и его продолжительности (при ДНЗ у 15,6% ($\chi^2=3,9$, $p=0,05$), при АИТ у 30,3% ($\chi^2=8,3$, $p=0,01$)); альгоменореи у 75% ($\chi^2=5,6$, $p=0,05$) и гиперполименореи у 34,4% ($\chi^2=5,9$, $p=0,05$) девочек с ДНЗ; ювенильных маточных кровотечений у 15,6% девочек с ДНЗ и 18,2% с АИТ ($\chi^2=3,9$, $p=0,05$). У подростков, перенесших рак ЩЖ, отмечается нерегулярный менструальный цикл, олигоменорея и гипоменструальный синдром ($\chi^2=24,8$, $p=0,001$), диффузная мастопатия ($\chi^2=24,8$, $p=0,001$) выявлены в 33,3%, воспалительные заболевания органов малого таза в 58,3% ($\chi^2=5,3$, $p=0,05$) [2–5, 8, 13, 18, 19].

5. ДНЗ, АИТ вносят определенные изменения в функционирование гипофизарно-гонадной и тиреоидной систем девочек. В раннем пубертатном возрасте у девочек с АИТ выявлены повышенные уровни гипофизарных гормонов ФСГ ($p_2<0,05$), ЛГ ($p_2<0,001$), ПРЛ ($p_2<0,05$), ТТГ ($p_2<0,01$), оказывающие стимулирующие действие на массо-ростовые показатели, развитие вторичных половых признаков. В подростковом возрасте у девочек с ДНЗ, АИТ наблюдается дисбаланс гонадотропных, половых и тиреоидных гормонов, что проявляется достоверно более высокими уровнями ФСГ ($p_1<0,05$), ЛГ ($p_2<0,05$), ПРЛ ($p_1<0,05$; $p_2<0,001$), ТТГ ($p_1<0,05$; $p_2<0,001$), низкими показателями прогестерона ($p_2<0,05$), Т3 ($p_1<0,05$) и повышенными уровнями тестостерона ($p_{1,2}<0,001$), эстрадиола ($p_1<0,05$), Т4 общ ($p_{1,2}<0,001$), что клинически проявляется нарушениями становления менструального цикла ($\chi^2=3,9$, $p=0,05$ и $\chi^2=8,3$, $p=0,01$ соответственно), ювенильными маточными кровотечениями ($\chi^2=3,9$, $p=0,05$), поликистозом яичников ($\chi^2=5,9$, $p=0,05$). У девочек, перенесших рак ЩЖ, установлено снижение функциональной активности гипофизарно-гонадной системы: по уровню ЛГ ($p_3<0,05$), эстрадиола ($p_3<0,05$) и повышенному уровню ПРЛ ($p_3<0,001$), что клинически проявляется нарушениями менструального цикла: олигоменореей и гипоменструальным синдромом ($\chi^2=24,8$, $p=0,001$), диффузной мастопатией ($\chi^2=24,8$, $p=0,001$) [2–5, 8, 9, 12, 13, 16, 18, 19].

6. У молодых женщин с ДНЗ, АИТ и перенесших рак ЩЖ сохраняется и прогрессирует высокая частота экстрагенитальной, гинекологической и акушерской патологии. Достоверно чаще в анамнезе у них отмечены неразвивающиеся беременности ($\chi^2=3,8$, $p=0,05$), функциональные кисты яичников ($\chi^2=3,8$, $p=0,05$), дисфункция яичников ($\chi^2=3,8$, $p=0,05$), диффузная мастопатия ($\chi^2=6,7$, $p=0,01$). Неблагоприятное течение беременности у женщин с патологией ЩЖ ($\chi^2=6,08$, $p=0,05$) проявляется в виде гестоза второй половины беременности ($\chi^2=3,8$, $p=0,05$) в 3,5 раза чаще чем в контрольной группе, угрозы прерывания беременности ($\chi^2=6,08$, $p=0,05$), фетоплацентарной недостаточности ($\chi^2=9,06$, $p=0,01$) и внутриматочной гипоксии плода (20,4%). Эти женщины

имеют хронические заболевания верхних дыхательных путей ($\chi^2=4,9$, $p=0,05$), сердечно-сосудистую патологию ($\chi^2=6,9$, $p=0,01$), гастропатологию (36,7%), хронический пиелонефрит (12,2%) [1, 4, 14].

7. У новорожденных детей, родившихся от матерей с заболеваниями ЩЖ (ДНЗ, АИТ), чаще имеются: синдром задержки внутриутробного развития с преобладанием дефицита массы тела ($\chi^2=5,2$, $p=0,05$), признаки морфофункциональной незрелости ($\chi^2=3,8$, $p=0,05$), пролонгированная неонатальная желтуха ($\chi^2=6,7$, $p=0,05$), белково-энергетическая недостаточность ($\chi^2=3,8$, $p=0,05$). С высокой частотой (40%) выявлена патология ЦНС, инфекционно-воспалительные заболевания ($\chi^2=3,8$, $p=0,05$), что свидетельствует о нарушении процессов адаптации и функциональной незрелости органов и систем, снижении реактивности организма. Риск нервно-психических нарушений у них достоверно выше ($p<0,01$), чем у тех детей, чьи матери были здоровы. 15% новорожденных детей имеют клинико-лабораторный транзиторный неонатальный гипотиреоз. Нами не выявлено влияния лечения рака ЩЖ у женщин, на вес их детей при рождении, течение неонатального периода, а показатели физического развития в раннем возрасте у этих детей не отличаются от контрольной группы. В раннем возрасте дети, родившиеся от матерей с патологией ЩЖ (ДНЗ, АИТ), имеют низкие показатели физического развития (масса тела ($p_1<0,05$) и окружность головы ($p_1<0,001$)), у 12,5% детей отмечена неполная форма преждевременного полового развития (изолированное телархе). В гормональном статусе выявлено более высокое потребление гормонов ЩЖ, что свидетельствует о напряженной работе ЩЖ [1, 4, 11, 14, 17].

8. Разработанный комплекс мероприятий с выделением групп риска по нарушениям полового созревания и тиреоидной патологии, схем динамического наблюдения девочек пубертатного возраста, женщин, вступивших в детородный возраст и их детей, с определением путей коррекции выявленных нарушений, направлен на улучшение качества диспансеризации, показателей репродуктивной функции и здоровья детского населения [9, 15, 21, 22].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Дети, рожденные от женщин с ДНЗ, АИТ, карциномой ЩЖ, с внутрисемейной распространенностью патологии ЩЖ и нарушениями репродуктивной функции, с синдромом ЗВУР (маловесные к сроку гестации), признаками морфофункциональной незрелости должны быть отнесены в группу риска реализации тиреоидной патологии и нарушений репродуктивной функции.

2. К концу неонатального периода при выявлении нарушений адаптации, плоской весовой кривой, пролонгированной неонатальной желтухи, очагов бактериальной инфекции необходимо исследование тиреоидного статуса (ТТГ, Т4 свободного и общего, Т3), консультация эндокринолога.

3. При выявлении увеличения ЩЖ у девочек рекомендовано провести скрининг-тест на наследственную предрасположенность патологии ЩЖ методом определения вкусовой чувствительности к фенилтиокарбамиду.

4. Для регуляции менструального цикла у девочек-подростков с ДНЗ, АИТ рекомендовано использование фитотерапии «Мастодинон» по 30 капель ежедневно в сочетании с циклической витаминотерапией по схеме: фолиевая кислота по 0,002 г в сочетании с тиамин хлоридом 0,01 г, пиридоксина хлоридом 0,005 г, никотинамидом 0,02 г, цианокобаламином 0,00005 г 1 раз в день в течение 10 дней, затем витамины «Антиоксикапс с селеном» по 1 драже в день в течение 10 дней, затем 10-дневный перерыв, курс – 3 месяца.

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в научных журналах

1. Грак, Е.Н. Состояние здоровья детей первых лет жизни, родившихся от матерей с патологией щитовидной железы / Е.Н. Грак, Л.Ф. Можейко // Мед. панорама. – 2005. – № 8. – С. 25–28.

2. Грак, Е.Н. Становление репродуктивной функции у девочек-подростков с ювенильной гиперплазией щитовидной железы / Е.Н. Грак, Л.Ф. Можейко // Мед. журн. – 2005. – № 3. – С. 51–53.

3. Грак, Е.Н. Особенности становления репродуктивной функции у девочек-подростков с аутоиммунным тиреоидитом / Е.Н. Грак, Л.Ф. Можейко // Мед. журн. – 2006. – № 1. – С. 41–44.

4. Альферович, Е.Н. Репродуктивное и соматическое здоровье женщин, перенесших рак щитовидной железы, и последствия его лечения на их потомство / Е.Н. Альферович // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2009. – № 2. – С. 97–108.

5. Альферович, Е.Н. Становление репродуктивной функции у девочек-подростков с патологией щитовидной железы / Е.Н. Альферович // Мед. журн. – 2009. – № 1. – С. 25–29.

6. Альферович, Е.Н. Клинико-психологические особенности личности у девочек-подростков с патологией щитовидной железы / Е.Н. Альферович // Мед. журн. – 2010. – № 1. – С. 25–27.

7. Войтович, Т.Н. Влияние наследственных факторов в формировании патологии тиреоидной и репродуктивной систем у пациенток с заболеваниями щитовидной железы / Т.Н. Войтович, Е.Н. Альферович // Мед. журн. – 2012. – № 3. – С. 18–21.

8. Войтович, Т.Н. Особенности физического и полового развития девочек раннего пубертатного возраста с патологией щитовидной железы / Т.Н. Войтович, Е.Н. Альферович // Мед. журн. – 2012. – № 2. – С. 39–42.

9. Войтович, Т.Н. Прогнозирование нарушений полового созревания, становления репродуктивной функции у девочек из группы риска по заболеваниям щитовидной железы / Т.Н. Войтович, Е.Н. Альферович // Мед. панорама. – 2012. – № 2. – С. 44–46.

10. Войтович, Т.Н. Роль наследственных факторов в формировании тиреоидной патологии / Т.Н. Войтович, Е.Н. Альферович // Мед. журн. – 2012. – № 1. – С. 21–25.

Статьи в сборниках научных трудов

11. Грак, Е.Н. Особенности течения неонатального периода детей от матерей с патологией щитовидной железы / Е.Н. Грак // Актуальные вопросы

акушерства и гинекологии : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 75-летию Г.И. Герасимовича. – Минск, 2004. – С. 58–62.

12. Грак, Е.Н. Роль гипофизарно-тиреоидной системы в становлении репродуктивной функции / Е.Н. Грак, Л.Ф. Можейко, А.Н. Черевко // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 75-летию Г.И. Герасимовича. – Минск, 2004. – С. 63–65.

13. Грак, Е.Н. Влияние патологии щитовидной железы на становление репродуктивной функции у девочек-подростков / Е.Н. Грак, Л.Ф. Можейко, Н.В. Кокорина // Проблемы радиационной медицины и радиобиологии : сб. науч. статей. – Киев, 2005. – Вып. 11. – С. 521–529.

14. Грак, Е.Н. Состояние здоровья детей первого месяца жизни, родившихся от матерей с патологией щитовидной железы / Е.Н. Грак, Л.Ф. Можейко, В.Б. Рыжко // Проблемы общественного здоровья и здравоохранения Республики Беларусь : материалы респ. науч.-практ. конф., посвящ. 80-летию каф. общ. здоровья и здравоохранения БГМУ, Минск, 16 дек. 2004 г. – Минск, 2005. – С. 83–86.

15. Альферович, Е.Н. Прогнозирование развития тиреоидной патологии у детей методом определения вкусовой чувствительности фенилтиокарбамида / Е.Н. Альферович, Т.Н. Войтович, Л.В. Грак, Н.В. Кокорина // Медицинское образование, наука и практика: традиции, инновации, приоритеты : материалы Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 55-летию со дня основания Западно-Казахстанского государственного медицинского университета им. М. Оспанова, Актобе, 17–18 окт. 2012 г. – Актобе, 2012. – С. 69.

Материалы конференций, тезисы докладов

16. Грак, Е.Н. Особенности становления репродуктивной функции у девочек-подростков в зависимости от тиреоидного статуса их организма / Е.Н. Грак // НИРС-2003 : материалы 8-й Респ. науч.-техн. конф. – Минск, 2003. – С. 161–162.

17. Грак, Е.Н. Особенности течения неонатального периода детей от матерей с патологией щитовидной железы / Е.Н. Грак, Л.Ф. Можейко, В.Б. Рыжко // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 60-й науч. сессии ун-та, посвящ. 60-летию Победы в Великой Отечественной войне. – Витебск, 2005. – С. 421–423.

18. Грак, Е.Н. Становление репродуктивной функции у девочек-подростков с эндемическим зобом / Е.Н. Грак, Н.В. Кокорина, Е.В. Алешкевич // Сахаровские чтения 2005 года: экологические проблемы 21 века : тез. докл. 5-й Междунар. науч. конф. – Гомель, 2005. – С. 87–88.

19. Влияние аутоиммунного тиреоидита на становление репродуктивной системы девочек-подростков / Е.Н. Грак, Л.Ф. Можейко, И.И. Найчук,

Л.И. Ершова // Человек и лекарство : материалы XIII Рос. нац. конгр. – М. , 2006. – С. 375.

20. Грак, Л.В. Некоторые психологические особенности личности девочек-подростков с патологией щитовидной железы / Л.В. Грак, Е.Н. Альферович, Е.А. Саржевская // БГМУ: 90 лет в авангарде медицинской науки и практики : сб. науч. тр. – Минск, 2011. – Т. 1. – С. 119–120.

**Инструкции по применению, утвержденные Министерством
здравоохранения Республики Беларусь**

21. Инструкция по выявлению особенностей становления и профилактике нарушений репродуктивной функции у девочек-подростков с зобом, регистрационный № 61-0403 : утв. 19.12.2003 г. / НИИ охраны материнства и детства МЗ Республики Беларусь ; сост. В.Н. Сидоренко, А.Н. Черевко, С.Н. Комар, Е.Н. Грак, М.К. Гущинская, Н.И. Курец, А.С. Харамоненко, И.Н. Гирко. – Минск, 2003. – 11 с.

22. Метод комплексной диагностики и лечебной тактики нарушений полового созревания у детей и подростков с тиреоидной патологией : инструкция по применению № 001-0111 : утв. 11.01.2011 г. / УО БГМУ ; сост. Л.Ф. Можейко, Е.Н. Альферович. – Минск, 2011. – 12 с.

РЭЗІЮМЭ

Альфяровіч Алена Мікалаеўна

Асаблівасці рэпрадуктыўнай функцыі і саматычнага здароўя дзяўчынак і жанчын пры паталогіі шчытападобнай залозы, рэабілітацыя і прафілактыка выяўленых парушэнняў

Ключавыя словы: фізічны, палавое развіццё, рэпрадуктыўная функцыя, стан гіпафізарна-ганаднай сістэмы, дзеці, падлеткі, жанчыны, спадчынная схільнасць.

Мэта даследавання: даць ацэнку стану рэпрадуктыўнай функцыі і саматычнага здароўя дзяўчынак і жанчын дзетароднага ўзросту пры паталогіі шчытападобнай залозы і іх нашчадкаў, распрацаваць схему назірання і прафілактыкі выяўленых у іх парушэнняў палавога паспявання.

Аб'ект даследавання: 147 дзяцей і 49 маці з паталогіяй ШЗ, кантрольная група 65 дзяцей і 29 жанчын без паталогіі ШЗ.

Метады даследавання: антрапаметрычныя, клініка-лабараторныя і інструментальныя, ультрагукавыя, статыстычныя.

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Упершыню на мадэлі трох груп: жанчына з паталогіяй ШЗ, народжаная ёю дзяўчынка і дзяўчынка-падлетак з паталогіяй ШЗ прасочаны ўплыў паталогіі ШЗ на стан здароўя, фізічнае, палавое развіццё, станаўленне рэпрадуктыўнай функцыі жаночага арганізму, функцыянаванне гіпафізарна-ганаднай сістэмы. Упершыню шляхам клініка-генеалагічнага аналізу даказана, што схільнасць да тырэоіднай паталогіі вызначаецца па матчынай лініі, з пераважным паражэннем асоб жаночага полу. Доля спадчынных фактараў у фарміраванні схільнасці да тырэоіднай паталогіі складае $68,2 \pm 1,9\%$, у спалучэнні з ганаднай паталогіяй – $78,4 \pm 8,0\%$. У падлеткаў, аперыраваных з нагоды раку ШЗ, доля фактараў асяроддзя з'яўляецца пераважнай, пры існуючай нізкай долі ($20,0 \pm 1,3\%$) спадчынай схільнасці да яго ўзнікнення. Нованароджаныя дзеці, народжаныя ад маці з ДНЗ, АІТ маюць сіндром затрымкі ўнутрычэраўнага развіцця, морфафункцыянальную няспеласць, парушэнні адаптацыі ў выглядзе транзіторнага неанатальнага гіпатэрыёзу. У раннім дзіцячым узросце ў іх выяўлены нізкія паказчыкі фізічнага развіцця, павышанае спажыванне гармонаў ШЗ, ізаляваныя формы дачаснага палавога развіцця.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: абгрунтаваны групы рызыкі па рэалізацыі тырэоіднай паталогіі і парушэнням рэпрадуктыўнай функцыі ў дзяўчынак з нараджэння, распрацавана схема назірання і прафілактыкі парушэнняў палавога паспявання.

Вобласць прымянення: педыятрыя, акушэрства і гінекалогія.

РЕЗЮМЕ

Альферович Елена Николаевна

Особенности репродуктивной функции и соматического здоровья девочек и женщин при патологии щитовидной железы, реабилитация и профилактика выявленных нарушений

Ключевые слова: физическое, половое развитие, репродуктивная функция, состояние гипофизарно-гонадной системы, дети, подростки, женщины, наследственная предрасположенность.

Цель исследования: дать оценку состоянию репродуктивной функции и соматического здоровья девочек и женщин детородного возраста при патологии щитовидной железы и их потомства, разработать схему наблюдения и профилактики выявленных у них нарушений полового созревания.

Объект исследования: 147 детей и 49 матерей с патологией ЩЖ, контрольная группа 65 детей и 29 женщин без патологии ЩЖ.

Методы исследования: антропометрические, клиничко-лабораторные и инструментальные, ультразвуковые, статистические.

Полученные результаты и их новизна. Впервые на модели трех групп: женщина с патологией ЩЖ, рожденная ею девочка и девочка-подросток с патологией ЩЖ прослежено влияние патологии ЩЖ на состояние здоровья, физическое, половое развитие, становление репродуктивной функции женского организма, функционирование гипофизарно-гонадной системы. Впервые путем клиничко-генеалогического анализа доказано, что предрасположение к тиреоидной патологии определяется по материнской линии, с преобладающим поражением лиц женского пола. Доля наследственных факторов в формировании предрасположения к тиреоидной патологии составляет $68,2 \pm 1,9\%$, в сочетании с гонадной патологией – $78,4 \pm 8,0\%$. У подростков, оперированных по поводу рака ЩЖ, доля средовых факторов является преобладающей, при существующей низкой доле ($20,0 \pm 1,3\%$) наследственного предрасположения к его возникновению. Новорожденные дети, рожденные от матерей с ДНЗ, АИТ имеют синдром задержки внутриутробного развития, морфофункциональную незрелость, нарушения адаптации в виде транзиторного неонатального гипотиреоза. В раннем детском возрасте у них выявлены низкие показатели физического развития, повышенное потребление гормонов ЩЖ, изолированные формы преждевременного полового развития.

Рекомендации по использованию: обоснованы группы риска по реализации тиреоидной патологии и нарушениям репродуктивной функции у девочек с рождения, разработана схема наблюдения и профилактики нарушений полового созревания.

Область применения: педиатрия, акушерство и гинекология.

ABSTRACT

Alferovich Elena Nikolaevna

The features of reproductive and physical health in girls and women with thyroid disease, rehabilitation and prevention of the found disorders

Key words: physical and sexual development, reproductive function, the state of the hypophysial-gonadal system, children, teenagers, women, genetic predisposition.

Objective: to assess the state of reproductive function and physical health in girls and women of the childbearing age with thyroid disease and their posterity; to develop a scheme of observation and prevention of the identified disorders of puberty.

Object: 147 children and 49 women with thyroid disorders; control group: 65 children and 29 women without thyroid diseases.

Methods: anthropometric, clinical, laboratory, instrumental, ultrasound, statistical.

Results and novelty. For the first time there was used the model of three groups: a women with thyroid pathology, her newborn daughter and a teenage girl with abnormal thyroid. There was traced the impact of thyroid pathology on health, physical and sexual development, the formation of reproductive function, the functioning of the hypophysial-gonadal system. For the first time with the help of genealogical analysis there was proved that predisposition to thyroid disease is determined by the mother's side (mainly women are affected). The proportion of hereditary factors in the formation of predisposition to thyroid disease is $68,2\pm 1,9\%$, in combination with gonadal disorders – $78,4\pm 8,0\%$. In teenagers operated on for thyroid cancer the proportion of environmental factors is dominant, while the proportion of hereditary predisposition is low ($20\pm 1,3\%$). Newborn babies born to mothers with DNG or AIT have intrauterine growth retardation syndrome, morphofunctional immaturity, adaptation disorders in the form of transitory neonatal hypothyroidism. In their early childhood there were found the low rates of physical development, increased consumption of thyroid hormones and isolated forms of early sexual development.

Recommendations for use: there were substantiated the risk groups on realization of thyroid pathology and reproductive disorders in girls from birth; there was developed the scheme of monitoring and prevention of puberty disorders.

Sphere of application: pediatrics, obstetrics and gynecology.

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ

Подписано в печать 20.12.12. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Zoom».

Печать ризографическая. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,5. Тираж 60 экз. Заказ 6.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.