

## ВЛИЯНИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ ПАТОЛОГИИ ТИРЕОИДНОЙ И РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМ У ПАЦИЕНТОК С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Белорусский государственный медицинский университет*

*Предрасположение к тиреоидной патологии определяется по материнской линии, с преобладающим поражением лиц женского пола. Доля наследственных факторов в формировании предрасположения к тиреоидной патологии составляет  $68,2 \pm 1,9\%$ , а в сочетании тиреоидной и гонадной патологии  $78,4 \pm 8,0\%$ .*

**Ключевые слова:** наследственные факторы, диффузный зоб, аутоиммунный тиреодит, карцинома щитовидной железы.

**T.N. Voitovich, E.N. Alferovich**

### **EFFECT OF HEREDITARY FACTORS IN THE FORMATION OF THE PATHOLOGY THYROID AND REPRODUCTIVE SYSTEM IN PATIENTS WITH THYROID DISEASE**

*Predisposition to thyroid disease is determined by the mother's side, with a majority of female defeat. The proportion of hereditary factors in the formation of predisposition to thyroid disease is  $68,2 \pm 1,9\%$ , and in combination thyroid and gonadal pathology  $78,4 \pm 8,0\%$ .*

**Key words:** hereditary factors, diffuse goiter, Hashimoto's thyroiditis, thyroid carcinoma.

Диффузный нетоксический зоб и аутоиммунный тиреодит являются наиболее распространенными эндокринными заболеваниями, особенно в подростковом возрасте [2,3,7,8]. Продолжается неуклонный рост данной патологии в детском и подростковом возрасте (8). В последние годы формируются представления о том, что ДНЗ, АИТ являются мультифакториальными заболеваниями, в развитие которого принимают участие как средовые, так и генетические факторы [3,4,5,6,9,10,12]. Несмотря на очевидную роль окружающей среды в патогенезе ДНЗ, АИТ наиболее важная роль принадлежит семейной предрасположенности. До настоящего времени вопросы наследственного предрасположения к патологии ЩЖ (ДНЗ, АИТ, рак ЩЖ) остаются мало изученными. В литературе указывают на важную роль наследственности в формировании патологии ЩЖ, однако мы не встретили работ, в которых бы был проведен клинико-генеалогический анализ, позволяющий доказать полигенность наследования с определением доли предрасположения к патологии ЩЖ, выраженном в количественном отношении, что важно для доказательства мультифакториальности предрасположения. В связи с этим нам представилось важным изучить роль наследственных и средовых факторов в формировании этого предрасположения с целью выявления группы риска по патологии ЩЖ и ранней

профилактики нарушений репродуктивной функции, тесно связанной с функцией щитовидной железы.

Целью нашего исследования явилось изучить долю наследственной предрасположенности в формировании патологии тиреоидной и репродуктивной систем у девочек пре- и пубертатного возраста и женщин с заболеваниями ЩЖ.

#### **Материалы и методы**

Нами проведен анализ 147 родословных пробандов с патологией ЩЖ и 65 родословных девочек и женщин без патологии ЩЖ. Патология ЩЖ была представлена следующими заболеваниями: ДНЗ, АИТ, карцинома ЩЖ. В зависимости от возраста пациенты были разделены на 3 группы: девочки раннего пубертатного возраста, девочки-подростки и женщины детородного возраста.

Всем девочкам и женщинам составлялась родословная, учитывалась наследственная отягощенность по заболеваниям щитовидной железы и нарушениям становления репродуктивной функции. Особое внимание уделялось вопросам, направленным на изучение внутрисемейной распространенности эндокринной патологии, особенно заболеваниям щитовидной железы и нарушениям репродуктивной системы у женщин.

Проведенный нами клинико-генеалогический анализ осно-

ван на методе, включающем в себя количественное сравнение изучаемого признака в группе больных пробандов и в контрольной группе и вычисления коэффициента наследуемости, предложенного D.S. Falconer [11]. Коэффициент наследуемости ( $h^2$ ) вычисляли по коэффициенту регрессии ( $b$ )  $h^2=2b$  (для родственников I ст. родства) и  $h^2=4b$  (для родственников II ст. родства). Коэффициент наследуемости ( $h^2$ ) 0,5 и более свидетельствует о высокой доле наследственных факторов в развитии заболевания.

**Результаты и обсуждение**

Долю наследственного влияния патологии ЩЖ мы изучали путем проведения клинико-генеалогического анализа родословных 21 девочки раннего пубертатного возраста и 16 контрольной группы. Анализировалась заболеваемость тиреоидной патологией среди родственников I (родители, сибсы пробанда) и II (дяди, тети) степени родства.

Установлено, что частота заболеваемости ЩЖ в целом по родословным (I и II степени родства) составила 0,714 (71,4%) в группе больных пробандов и 0,125 (12,5%) в контроле, что в 5,7 раза выше ( $h^2=10,2$   $p=0,01$ ) по сравнению со здоровыми пробандами. Внутригрупповой анализ по нозологии показал, что склонность к АИТ среди родственников пробанда значительно выше (в 1,33 раза), чем к ДНЗ и составила 0,777 (77,7%; ( $p<0,01$ ) при АИТ и 0,583 (58,3%;  $p<0,001$ ) при ДНЗ.

При этом изучение частоты патологии ЩЖ отдельно по степени родства позволило установить, что среди родственников I степени родства (родители+дети-родные сибсы) в группе больных пробандов она составила 0,625 (62,5%), что в 5 раз было выше, чем в контрольной группе 0,125 (12,5%;  $p<0,01$ ). У родственников II степени родства (дяди-тети) частота изучаемого признака снижалась до 0,238 (23,8%). Следовательно, в семьях, где есть ребенок с патологией ЩЖ, заболеваемость его родственников была выше, чем там, где пробанд здоров, т.е. при наличии больного пробанда риск болезни для его родственников возрастает. Такая высокая частота тиреоидной патологии у близких родственников больных пробандов по сравнению с контролем и быстрое падение частоты патологии ЩЖ от I к II степени родства (0,625 и 0,238) является одним из существенных признаков полигенности при наследственном предрасположении к патологии ЩЖ.

В связи с этим важно было определить имели ли место половые различия. Оказалось, что отягощенность по материнской линии в I и II степени родства составила 0,777 ( $p<0,01$ ) для пробандов с АИТ и 0,583 ( $p<0,001$ ) для пробандов с ДНЗ, что в 6,6 и 4,6 раз соответственно превышало данные контрольной группы (0,125).

Анализ заболеваемости у сибсов больных пробандов (ДНЗ, АИТ) свидетельствовал о преобладании в их семьях детей страдающих патологией ЩЖ 0,40 (40%), против 0,063 (6,3%) в контроле, что в 6,7 раз выше.

Таким образом, клинико-генеалогический анализ, проведенный в группе девочек раннего пубертатного возраста с патологией ЩЖ (ДНЗ, АИТ) позволил установить, что в развитии тиреоидной патологии существенное значение имеет наследственное предрасположение.

Таблица 1 – Коэффициент наследуемости предрасположения к заболеваниям ЩЖ

Степень родства	A	N	q	p	x	a	$h^2 \pm SE (h^2)$
I степень родства	47	121	0,39	0,61	0,279	0,984	68,2±1,9%
II степень родства	14	52	0,27	0,73	2,762	3,081	34,2±1,0%

Примечание - A – число пораженных лиц; N – общее число лиц; q – частота заболевания (A/N);  $p=1-q$ ; x, a – величины, соответствующие q, взяты из табл. данных D.S. Falconer (1965г.);  $h^2$  – коэффициент наследуемости предрасположения;  $\pm SE (h^2)$  – стандартная ошибка.

Подтверждают полигенный тип наследования предрасположения к патологии ЩЖ следующие, полученные нами данные:

1. Частота тиреоидной патологии у близких родственников больных пробандов в 5,7 раз выше, чем среди здоровых.

2. При последующих степенях родства эта частота быстро падает (в I степени родства – 0,625, II степени родства – 0,238).

3. Отягощенность по женской линии составила 0,777 для АИТ и 0,583 для ДНЗ.

4. Количество родных сибсов, имеющих тиреоидную патологию в 6,7 раз выше, чем в контрольной группе.

Применение модели D.S. Falconer для оценки коэффициента наследуемости патологии ЩЖ среди родственников I степени родства, показало, что среди 16 родственников I степени родства 10 имели патологию ЩЖ. Это дает коэффициент наследуемости ( $h^2$ ) предрасположения 66±3,0%. Среди родственников II степени родства 5 болели различными заболеваниями ЩЖ, что дает коэффициент наследуемости предрасположения  $h^2=20 \pm 1,1\%$ . Таким образом, наследственная готовность детей к патологии тиреоидной системы при наличии родственников I степени родства с аналогичной патологией составила 66±3,0%, а в группе родственников II степени родства - соответственно 20±1,1%.

Из этого следует, что возрастающая разница в коэффициенте наследуемости между родственниками II и I степени родства, а также быстро убывающая частота заболевания родственников во II степени родства и высокая в I степени родства значительно увеличивает риск для всех последующих поколений родственников больного пробанда в отношении их подверженности к заболеваниям ЩЖ. Это положение имеет исключительно важное значение в плане составления прогноза для будущего потомства девочек уже в препубертатном и подростковом возрасте, страдающих заболеваниями ЩЖ, а также для женщин вступающих в детородный возраст – их будущие дети будут иметь высокую степень предрасположения к заболеваниям ЩЖ, частота которой будет возрастать из поколения в поколение. А учитывая ее тесную взаимосвязь с репродуктивной функцией следует предположить и высокую степень рисков в отношении детородной функции у будущих поколений девочек, что требует тщательного наблюдения и мониторинга всех девочек с патологией ЩЖ.

Полученные на основании клинико-генеалогического анализа данные подтверждают необходимость относить заболевания ЩЖ (ДНЗ, АИТ) в группу мультифакториальных заболеваний, при которых реализация наследственного предрасположения происходит на фоне и под воздействием неблагоприятных факторов внешней среды.

Кроме того, исходя из уровня коэффициента наследуемости, следует сделать вывод, что количественный вклад наследственности в формирование предрасположения к заболеваниям ЩЖ высок и составляет 66%. При этом предрасположенность к заболеваниям ЩЖ может и не реализоваться при отсутствии неблагоприятных факторов среды. В тоже время выявленные нами неблагоприятные средовые факторы, что согласуется и с другими авторами [1,3,5,6,7,8], такие как, частые респираторные за-

## Оригинальные научные публикации

Таблица 2 – Коэффициент наследуемости предрасположения к заболеваниям ЩЖ и репродуктивной системы всех обследованных групп

Степень родства	A	N	q	p	x	a	$h^2 \pm SE (h^2)$
I степень родства (матери)	33	62	0,53	0,47	2,556	2,873	78,4±8,0%

болевания, обострения ЛОР патологии, экологическое неблагоприятие, могут оказывать свое негативное влияние на ЩЖ, а учитывая ее тесное взаимовлияние на становление репродуктивной функции не исключено негативное влияние на характер формирования репродуктивной функции в самый ответственный пре- и пубертатный период развития девочки. На наш взгляд это необходимо учитывать при проведении профилактических осмотров девочек препубертатного возраста определяя риски как для патологии ЩЖ, так и для репродуктивной функции.

Учитывая то, что пубертатный и подростковый периоды отличаются по характеру развития и влияния средовых факторов нам представлялось важным провести аналогичное исследование и в группе девочек-подростков. Тем более, что группа расширилась за счет девочек, оперированных по поводу рака ЩЖ.

Аналізу подверглись так же 77 родословных девочек пубертатного возраста с патологией ЩЖ: 32 девочки с ДНЗ, 33 девочки с АИТ и 12 девочек, оперированных по поводу рака ЩЖ. Контрольную группу составили 20 родословных девочек без патологии ЩЖ. Установлено, что частота патологии ЩЖ в целом по родословным (I-II степени родства) составила в группе больных пробандов 0,455 (45,5%), в контрольной группе 0,2 (20%), что в 2,3 раза выше по сравнению с контрольной группой. При внутригрупповом анализе установлено, что АИТ имели 19,5% родственников пробандов, ДНЗ - 26%, рак ЩЖ был выявлен только в 1 родословной (1,3%).

Изучение частоты патологии ЩЖ по степени родства у девочек с ДНЗ и АИТ позволило установить, что среди родственников I степени родства в группе больных пробандов составила 0,31 (31%), что в 1,5 раза выше, чем в контрольной группе. У родственников II степени родства больных пробандов с ДНЗ и АИТ частота изучаемого признака составила 0,23 (23%), т.е. частота встречаемости патологии в последующих поколениях снижается. Среди родственников, имевших патологию ЩЖ, преобладали родственники женского пола.

Анализ заболеваемости у sibсов больных пробандов (ДНЗ и АИТ), свидетельствовал о том, что в 15 родословных зарегистрированы 46,7% sibсов, имеющих патологию ЩЖ, в контрольной группе таких детей не было.

С целью изучения количественного вклада наследственных факторов в формировании предрасположения к тиреоидной патологии в группе девочек-подростков мы также использовали метод, предложенный D.S. Falconer. Анализ полученных данных показал, что среди 65 родственников I степени родства 20 имели патологию ЩЖ. Это дает коэффициент наследуемости  $h^2$  предрасположения  $63 \pm 4,0\%$ , что является высоким риском предрасположенности к заболеванию ЩЖ среди родственников. Из 36 родственников II степени родства 9 болели различными заболеваниями ЩЖ, что дало коэффициент наследуемости  $h^2$  предрасположения  $38,4 \pm 4,0\%$ , что соответствует основным тенденциям, выявленным при клинко-генеалогическом анализе родословных девочек раннего пубертатного возраста и подтверждает полигенный тип наследования предрасположения.

Наши данные согласуются с клиническими наблюдениями Коколиной В.Ф. [4], которая выявила у 80% родственников девочек с диффузным зобом эндокринную патологию. Среди них заболевания щитовидной железы составляли 60%, поражения репродуктивной системы 3,3%, сочетанная наследственная отягощенность по тиреоидной и гонадной патологии 11,7%.

Учитывая это, нам представилось важным проведение

клинко-генеалогического анализа и по нарушениям репродуктивного здоровья у родственников больных пробандов. Установлено, что 46,1% матерей больных пробандов имели сочетанную патологию тиреоидной и репродуктивной систем (первичное бесплодие, нарушения менструального цикла). Для оценки количественного вклада наследственных факторов в формировании предрасположения к тиреоидной и репродуктивной системам в группе девочек-подростков мы также использовали метод, предложенный D.S. Falconer. В контрольной группе только 20% матерей имели сочетанную патологию тиреоидной и гонадной систем. Коэффициент наследуемости  $h^2$  предрасположения составил  $67,7 \pm 14,5\%$ , что является высоким риском предрасположенности не только к заболеванию ЩЖ, но патологии репродуктивной системы.

В группе девочек-подростков, оперированных по поводу карциномы ЩЖ, наследственный анамнез по тиреоидной патологии был выявлен только у 8,3%. Коэффициент наследуемости по Falconer составил  $h^2 = 20 \pm 1,3\%$ . Это свидетельствует о низкой доле наследственных факторов в реализации заболевания и высоком удельном весе средовых факторов, а именно радиационном фоне, что позволило отнести карциному щитовидной железы к радиоиндуцируемым опухолям.

В группе 49 женщин с заболеваниями ЩЖ нам так же, как в группе девочек раннего пубертатного возраста и девочек-подростков, представлялось важным провести клинко-генеалогический анализ. Выявлено, что частота патологии ЩЖ в семьях женщин среди родственников I-II степени родства составляет 0,326 (32,6%), в контрольной группе 0,0689 (6,89%). Отягощенность тиреоидной патологии по материнской линии составила 0,285 (28,5%), в контрольной группе 0,0689 (6,89%). Анализ заболеваемости sibсов в группе пробандов составил 0,33 (33%), в контрольной группе 0,066 (6,6%). Используя модель D.S. Falconer, мы рассчитали коэффициент наследуемости предрасположения тиреоидной патологии для родственников I степени родства, он составил  $73 \pm 5,6\%$ . В этой группе нам так же, как и в группе девочек-подростков представлялось важным провести анализ по сочетанной патологии тиреоидной и репродуктивной системам с оценкой количественного вклада наследственных факторов в формировании предрасположения к тиреоидной и репродуктивной системам с помощью метода D.S. Falconer. Установлено, из 49 женщин у 27 была патология репродуктивной системы (нарушения менструальной функции, кисты яичников, бесплодие), что составило 55%, в то время как только у 2 (6,89%) женщин контрольной группы имелась сочетанная патология тиреоидной и гонадной систем. Коэффициент наследуемости  $h^2$  предрасположения к сочетанной патологии составил  $89,1 \pm 1,5\%$ , что является высоким риском предрасположенности к сочетанной патологии тиреоидной и гонадной систем.

Учитывая то, что одинаковые тенденции прослеживаются во всех возрастных группах мы посчитали необходимым провести клинко-генеалогический анализ всех 147 родословных пациентов с патологией ЩЖ. Нами 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

## Оригинальные научные публикации

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 была также выше и составила 0,367 (36,7%), что в 4,0 раза выше, чем в контрольной группе 0,092 (9,2%). Родные сибсы больных пробандов подвержены тиреоидной патологии 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  $68,2 \pm 1,9\%$ , для родственников II степени родства  $34,2 \pm 1,0\%$  (таблица 1). Коэффициент наследуемости предрасположения к сочетанной патологии тиреоидной и репродуктивной системам у них составил  $78,4 \pm 8,0\%$  (таблица 2).

### Выводы

1. ДНЗ, АИТ относятся к мультифакториальным заболеваниям, при которых наследственное предрасположение реализуется при воздействии неблагоприятных факторов внешней среды.

2. Предрасположение к тиреоидной патологии определяется по материнской линии, с преобладающим поражением лиц женского пола.

3. Доля наследственных факторов в формировании предрасположения к тиреоидной патологии составляет  $68,2 \pm 1,9\%$ , а в сочетании тиреоидной и гонадной патологии  $78,4 \pm 8,0\%$ . На участие неблагоприятных внешнесредовых факторов в реализации наследственного предрасположения к болезни приходится 31,8% и 21,6% соответственно.

4. По данным генеалогического анализа, проведенного среди подростков, оперированных по поводу рака ЩЖ, преобладающими являются средовые факторы, при существующей низкой доле наследственного предрасположения ( $20 \pm 1,3\%$ ) к его воз-

никновению.

### Литература

1. Войтович, Т. Н., Альферович Е. Н. Роль наследственных факторов в формировании тиреоидной патологии // Мед. журн. – 2012. - №1 (39). – С.21-25.
2. Валдина, Е. А. Заболевания щитовидной железы. – СПб: Питер, 2001. – 416с.
3. Зедов, И. И, Балаболкин М. И., Марова Е. И. и др. Болезни органов эндокринной системы: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2000. – С. 311-327.
4. Кокolina, В. Ф., Мельниченко Г. А., Антохова О. В. Взаимосвязь между нарушениями функции щитовидной железы и становлением менструального цикла у девочек-подростков // Репродукт. здоровье детей и подростков. – 2006. №1. – С.50-54.
5. Молоствов, Г. С., Данилова Л. И. Иммунологические аспекты патогенеза АИТ// Проблемы эндокринологии. – 2002. - №1. – С. 156-18.
6. Мохорт, Т. В., Остапенко С. М. Современные представления о йоддефицитных состояниях // Рецепт. – 2001. - №3. – С. 72-77.
7. Петунина, Н. А. Клиника, диагностика и лечение аутоиммунного тиреоидита // Проблемы эндокринологии. – 2002. - №6. – С. 16-21.
8. Старкова, Н. Т. Структурные изменения щитовидной железы, причины возникновения, постановка диагноза, методы лечения // Проблемы эндокринологии. – 2002. – №1. – С. 3-6.
9. Щеплягина, Л. А., Нестеренко О. С., Курмачева Н. А. Тиреоидная патология: беременность и состояние здоровья детей // Рос. Педиатр. Ж. – 2001. – №2. – С. 38-40.
10. Шлумберггер, М. Международный опыт изучения заболеваний ЩЖ. – М. под ред Фадеева В. В. 2004 г.
11. Falconer, D. S. The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives // Ann. Hum. Genet. – 1965. – Vol. 29. – P.51-76.
12. Schumm-Draeger, P.-M. Thyreoiditis. Formen, Diagnostik, Therapie // Der Internist. – 1998.- Vol. 39. – P. 594-598.

Поступила 2.08.2012