

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 тиреоидит, 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 тиреоидит 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 клинко-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, клинко-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 клинко-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