

Т. Н. Войтович, Е. Н. Альферович

ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОГО И ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ ДЕВОЧЕК РАННЕГО ПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА С ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Диффузный нетоксический зоб и аутоиммунный тиреоидит оказывают негативное влияние на физическое и половое развитие, состояние гипофизарно-гонадных гормонов девочек раннего пубертатного возраста. Девочки с патологией щитовидной железы должны быть отнесены в группу риска по нарушениям полового созревания и наблюдаться детским гинекологом.

Ключевые слова: девочки 9-11,5 лет, физическое развитие, половое созревание, гонадотропные и половые гормоны, диффузный зоб, аутоиммунный тиреоидит.

Т. N. Voitovich, E. N. Alferovich

FEATURES OF PHYSICAL AND SEXUAL DEVELOPMENT OF YOUNG GIRLS PUBERTY WITH THYROID PATHOLOGY.

Diffuse nontoxic goiter and autoimmune thyroiditis have a negative impact on physical and sexual development, the state of gonadal hormones of the pituitary-girls early puberty. Girls with thyroid disorders should be classified as at risk for disorders of puberty and observed children's gynecologist.

Key words: girls 9-11,5 years, physical development, puberty, gonadotropins and sex hormones, diffuse goiter, Hashimoto's thyroiditis.

Период полового созревания включает в себя препубертатный, пубертатный и подростковый, и характеризуется активацией половых желез, быстрым соматическим развитием. Половое созревание, согласно современным представлениям [11], начинается в 9-11 лет – это начало пубертатного периода, когда происходят качественные изменения гормональной сферы девочек: повышается уровень тестостерона, который стимулирует анаболические процессы в препубертатном и раннем пубертатном возрасте. Клинически этот период характеризуется «скачком» роста, нарастанием массы тела, ростом костей таза и последовательным появлением и развитием вторичных половых признаков и заканчивается появлением менархе [22]. Несмотря на различные взгляды на природу пусковых механизмов полового созревания, большинство исследователей считают, что основным условием нормального течения пубертата является установление пульсирующего ритма секреции гонадотропин-рилизинг-гормона [1]. До настоящего времени нет единого мнения о нормальном содержании гонадотропинов и половых стероидов в крови девочек раннего пубертатного возраста. Что касается влияния тиреоидных гормонов в период раннего пубертата, данные остаются разноречивыми и немногочисленными [9,10,14,19].

Углубленное комплексное изучение особенностей физического и полового развития девочек с тиреоидной патологией, исследование у них гипофизарно-гонадных и тиреоидных взаимоотношений, поможет для прогнозирования у них в дальнейшем нормальной менструальной и детородной функции, а так же в выборе методов коррекции выявленных нарушений.

Материал и методы

Нами были обследованы 37 девочек раннего пубертатного возраста (9-11,5 лет). Все обследованные разделены на три группы. В первую группу вошли 12 девочек с диффузным нетоксическим зобом. Вторую группу составили 9 девочек с аутоиммунным тиреоидитом. В контрольной группе было 16 девочек, не имеющих патологии ЩЖ.

В комплекс диагностических мероприятий были включены клиничко-лабораторное обследование, ультразвуковое исследование щитовидной железы проводилось на аппарате «Siemens», сонография органов малого таза-с помощью аппарата «Contron», определение концентрации гор-

монов передней доли гипофиза (тиреотропного, фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов, пролактина), щитовидной железы (трийодтиронина, общего тироксина) и половых гормонов (эстрадиола, прогестерона, тестостерона) в сыворотке крови осуществлялось методом радиоиммунного анализа с использованием наборов ХОП ИБОХ НАН РБ.

Для оценки физического развития использовались методы антропометрии, индекс массы тела оценивался по стандартным таблицам, половое развитие – по формуле Tanner MaPaxMe. Обработка данных проводилась при помощи пакета программ Statistica 6,0 и Exel. Проверка гипотез о равенстве двух средних проводилась с помощью t-критерия Стьюдента. Измерения считали достоверными при значении $p < 0,05$. При отсутствии в исследуемых выборках нормального распределения, для сравнения групп использовали непараметрические методы. Для сравнения двух независимых выборок применяли U-критерий Манна-Уитни. Статистическую значимость различий между качественными характеристиками оценивали при помощи критерия χ^2 . Характер и выраженность связей между различными показателями определяли, используя простую и ранговую корреляцию по Спирмену. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У всех наблюдаемых нами девочек патология ЩЖ была подтверждена определением уровней тиреотропных гормонов, антител к тиреоидной пероксидазе (АТкТПО), а так же эхоскопией ЩЖ (табл. 1). У девочек с АИТ средний уровень АТкТПО составил $276,6 \pm 85,01$ МЕ/л (при норме 50 МЕ/л).

Проведение эхоскопического исследования ЩЖ показало неоднородность такого показателя, как объем ЩЖ в зависимости от выявленной патологии. Так, объем щитовидной железы в группе девочек с диффузным нетоксическим зобом достоверно больше ($7,2$ см³; $p_1 < 0,05$), чем в контрольной группе. Все девочки с ДНЗ имели увеличение щитовидной железы I – II степени. При этом объем ЩЖ при ДНЗ II степени составил 200% от возрастной нормы. Объем щитовидной железы в группе девочек с АИТ был также более значительным ($8,3$ см³; $p_2 < 0,001$), чем в контрольной группе. Практически всем девочкам (88,9%) был поставлен диагноз АИТ гипертрофическая форма.

Данные о возрасте, показателях физического развития

Оригинальные научные публикации

обследованных детей представлены в таблице 2, из которой видно, что достоверно отличным ($p_2=0,03$) показателем является масса тела девочек, больных АИТ.

Оценивая гармоничность физического развития, установлено: в группе с ДНЗ гармоничное физическое развитие отмечено у 33,3% девочек, среднее гармоничное у 25%, дисгармоничное физическое развитие с избытком массы тела у 50%, дисгармоничное с дефицитом массы тела у 16,7% (рис. 1).

В группе детей с АИТ гармоничное физическое развитие наблюдалось у 33,3% девочек, из них среднее гармоничное у 11,1%. Дисгармоничное физическое развитие с избытком массы тела было у 55,6% девочек, дисгармоничное физическое развитие с дефицитом массы тела у одной девочки (11,1%) (рис. 1).

В контрольной группе гармоничное развитие имели 56,3% девочек, дисгармоничное физическое развитие с избытком массы тела 31,2%, дисгармоничное с дефицитом массы тела – 12,5%.

Таким образом, в группах девочек с ДНЗ и АИТ дисгармоничное физическое развитие с избытком или дефицитом массы тела имели большинство девочек (66,7% $\chi^2=6,7$ $p=0,01$).

Половое развитие девочек раннего пубертатного возраста оценивалось по формуле Tanner, а затем вычислялся балльный признак полового развития. Данные приведены в табл. 3.

Установлено, что девочки с АИТ имеют достоверно более высокие показатели развития вторичных половых признаков. Балльный признак развития молочных желез $1,8 \pm 0,2$ ($p_2 < 0,05$), оволосения лобка $0,3 \pm 0,1$ ($p_2 < 0,05$), оволосение подмышечных впадин и балльный признак полового развития у девочек с АИТ достоверно выше ($p_2 < 0,01$), чем у здоровых девочек, т.е. развитие вторичных половых признаков идет у них более быстрыми темпами.

В группе девочек с диффузным нетоксическим зобом выявлены нарушения полового развития: 25% девочек имели преждевременное половое развитие в виде изолированного телархе, 8,3%-преждевременное половое развитие изолированное пубархе. Работой Шилина Д.Е. [20] доказано, что изолированное пубархе даже при нормальных сроках полового созревания является предвестником манифестации нарушений в репродуктивной сфере, когда преждевременная и избыточная андрогенизация в последствие осложняется ановуляторной дисфункцией яичников. Всего 33,3% ($\chi^2=3,8$ $p=0,05$) девочек с ДНЗ имели дисгармоничное половое развитие, в то время как среди здоровых детей у 6,3% выявлено преждевременное половое развитие в виде изолированного телархе. В группе девочек с

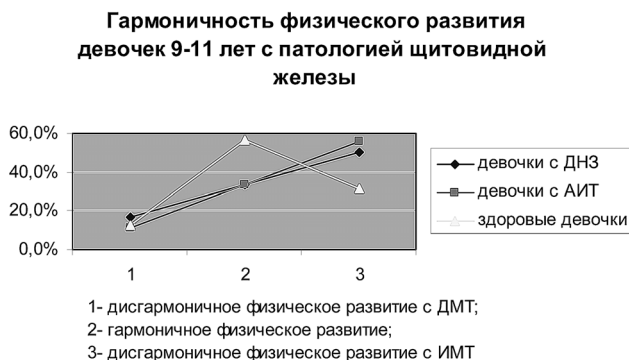


Рисунок 1 – Гармоничность физического развития девочек 9-11 лет

Таблица 1 – Объем щитовидной железы у девочек раннего пубертатного возраста (Me[25%-75%])

Параметры	Диффузный нетоксический зоб, n=12		АИТ, n=9		Контрольная группа, n=16		P
	M	SD	M	SD	M	SD	
Объем левой доли, см ³	3,6	1,7	3,8	2,3	2,2	0,4	$P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$
Объем правой доли, см ³	3,6	1,3	4,5	2,6	2,7	0,5	$P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,01$
Общий объем железы, см ³	7,2	3,0	8,3	4,8	4,9	0,7	$P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,001$

Достоверность различий между группой девочек с диффузным нетоксическим зобом и контрольной группой P_1 ; достоверность различий между группой девочек с АИТ и контрольной группой P_2 (тест Манна-Уитни)

Таблица 2 – Показатели физического развития девочек 9-11 лет (Me[25%-75%])

Параметры	Диффузный нетоксический зоб, n=12		АИТ, n=9		Контрольная группа, n=16		P
	M	SD	M	SD	M	SD	
Возраст, лет	9,5	0,1	9,7	0,3	9,5	0,2	$P_1 = 0,3$ $P_2 = 0,16$
Длина тела, см	134	1,6	134	4,9	130	1,9	$P_1 = 0,02$ $P_2 = 0,07$
Масса тела, кг	37	2,2	39	2,4	34	1,9	$P_1 = 0,3$ $P_2 = 0,03$
ИМТ, кг/м ²	16,5	1,4	17,6	0,8	17,0	2,1	$P_1 = 0,7$ $P_2 = 0,15$
Окружность головы, см	54,7	1,5	53,4	0,7	56,6	1,9	$P_1 = 0,6$ $P_2 = 0,6$
Окружность грудной клетки, см	65,5	1,7	70,4	2,2	67,0	1,6	$P_1 = 0,5$ $P_2 = 0,7$

Достоверность различий между группой девочек с диффузным нетоксическим зобом и контрольной группой P_1 ; достоверность различий между группой девочек с АИТ и контрольной группой P_2 с помощью t-критерия Стьюдента

Таблица 3 – Развитие вторичных половых признаков у девочек раннего пубертатного возраста с патологией щитовидной железы, в баллах (Me[25%-75%])

Параметры	Диффузный нетоксический зоб, n=12	АИТ, n=9	Контрольная группа, n=16	P
Ma	$1,4 \pm 0,4$	$1,8 \pm 0,2$	$1,12 \pm 0,1$	$P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$
P	$0,2 \pm 0,1$	$0,3 \pm 0,1$	$0,14 \pm 0,1$	$P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$
Ax	$0,2 \pm 0,1$	$0,4 \pm 0,1$	$0,16 \pm 0,1$	$P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,01$
БПР	$1,8 \pm 0,5$	$2,5 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,2$	$P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,01$

Достоверность различий между группой девочек с диффузным нетоксическим зобом и контрольной группой P_1 ; достоверность различий между группой девочек с АИТ и контрольной группой P_2 с помощью t-критерия Стьюдента

Таблица 4 – Размеры матки у девочек раннего пубертатного возраста с патологией щитовидной железы лет (Me[25%-75%])

Параметры	Девочки с ДНЗ, АИТ, n=10	Контрольная группа, n=8	P
Длина, см	$3,2 \pm 0,3$	$3,6 \pm 0,7$	$P > 0,05$
Ширина, см	$2,5 \pm 0,9$	$2,0 \pm 0,9$	$P > 0,05$
Передне-задний размер, см	$1,5 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,9$	$P > 0,05$
Толщина эндометрия, мм	$3,1 \pm 0,01$	$3,0 \pm 0,02$	$P > 0,05$

Достоверных различий в размерах матки девочек с патологией щитовидной железы и контрольной группы не было выявлено. Только у одной пациентки с патологией щитовидной железы по данным эхоскопии органов малого таза выявлена кистозная дегенерация яичников.

АИТ в 11,1% случаев отмечено преждевременное половое развитие в виде изолированного телархе.

Для оценки состояния внутренних половых органов нами проводилась эхоскопия органов малого таза с определени-

ем размеров матки, яичников, их структуры (табл. 4).

Нами были проведены исследования уровней гонадотропных, половых и тиреоидных гормонов у девочек с диффузным нетоксическим зобом, аутоиммунным тиреодитом и в группе здоровых девочек того же возраста.

Анализ гормонального статуса девочек с ДНЗ не выявил достоверных различий исследуемых гормонов по сравнению с контрольной группой (табл.5).

Наибольшие отклонения в гормональном статусе нами были выявлены в группе девочек с аутоиммунным тиреодитом. Уровень ТТГ в крови большинства пациенток находился на верхней границе нормы ($4,1 \pm 0,5$ мМЕ/л), но был достоверно выше ($p_2 < 0,01$), чем в контрольной группе. При индивидуальном анализе у 4 девочек с АИТ уровень ТТГ выходил за пределы нормальных значений ($5,75$ мМЕ/л). Уровень ФСГ и ЛГ у пациенток с АИТ достигал средних значений, характерных для девочек-подростков старшего возраста. Средние цифры уровня ФСГ $2,8 \pm 0,7$ мМЕ/мл и ЛГ $3,2 \pm 0,8$ мМЕ/мл достоверно выше (соответственно $p_2 < 0,05$ и $p_2 < 0,001$), 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 положительная корреляционная связь между ФСГ и ЛГ и степенью развития вторичных половых признаков ($r = 0,1$ и $r = 0,25$ соответственно). При этом более высоким уровням ЛГ в крови девочек с АИТ соответствовали и более высокие показатели ФСГ ($r = 0,3$).

Средние концентрации ПРЛ в крови пациенток с АИТ были достоверно выше ($14,4 \pm 2,8$ нг/мл; $p_2 < 0,05$), чем в группе здоровых девочек и девочек с диффузным нетоксическим зобом. При индивидуальном анализе установлено, что у девочек с АИТ, имеющих повышенные уровни ТТГ в крови выявлены соответственно более высокие цифры пролактина в сыворотке крови, в некоторых случаях выходящие за пределы нормальных значений. Достоверной корреляции уровней пролактина и ТТГ обнаружено не было, однако частота выявления более высоких цифр ПРЛ у девочек с повышенными цифрами ТТГ была в 2 раза чаще, чем у тех девочек, где концентрации ТТГ в пределах нормы. Свойствами пролактина являются стимуляция липогенеза, способность к усилению биосинтеза прогестерона, секреции эстрогенов корой надпочечников. Одновременно при явлениях гипотиреоза отмечено снижение уровня общего тестостерона и эстрадиола, преимущественно за счет снижения плазменного уровня секс-стероидсвязывающего глобулина [17,23].

Значения эстрадиола и прогестерона у пациенток с АИТ и ДНЗ, как и у здоровых девочек находятся на нижних значениях нормы для данной возрастной группы.

Несмотря на то, что ряд авторов отмечали повышение уровня тестостерона в этот возрастной промежуток [1,3,5,7,9], в наших исследованиях во всех обследуемых груп-

пах концентрация тестостерона в сыворотке крови находилась на достаточно низком уровне.

Таким образом, в такой напряженный и ответственный момент развития как начало пубертатного периода даже небольшие изменения в гормональном статусе могут оказать влияние на физическое и половое развитие девочки. По нашим данным, что соответствует литературным данным [2,4,6,10,13,18], аутоиммунный тиреодит с клинико-лабораторным гипотиреозом приводит к увеличению массы тела. Быстрее развиваются вторичные половые признаки на фоне большой массы тела (БПР $p_2 < 0,01$). Девочки с ДНЗ имеют нарушения полового развития в 33,3% ($\chi^2 = 3,8$ $p = 0,05$), что достоверно выше чем у здоровых девочек.

Полученные нами данные о состоянии гормонального статуса и корреляционные взаимоотношения свидетельствуют о стимулирующем влиянии уровней ФСГ и ЛГ на массо-ростовые показатели и развитие вторичных половых признаков у девочек с патологией ЩЖ. По данным некоторых исследований [12,16] субклинический гипотиреоз может быть причиной развития вторичной гиперпролактинемии. Объяснение этого феномена заключается в том, что сниженный уровень тиреоидных гормонов вызывает по принципу обратной связи гиперпродукцию тиротропина, что приводит к повышению секреции не только ТТГ, но и пролактина, ЛГ и ФСГ [15,17]. Единство топики секреторных клеток гормонов-регуляторов (передняя доля гипофиза), а также сходство химической структуры (построение селективной молекулы из двух субъединиц α и β) позволяет сделать заключение о единстве происхождения данных гормонов в процессе эволюции от одного предшественника [8,12,21].

Выводы

1. Диффузный нетоксический зоб и аутоиммунный тиреодит у девочек раннего пубертатного возраста оказывают влияние на физическое развитие, особенно на массу тела при АИТ, увеличивая ее до значительных цифр ($p_2 = 0,03$). Имеет место более быстрое и выраженное развитие вторичных половых признаков (БПР $p_2 < 0,01$). У девочек с диффузным нетоксическим зобом в раннем пубертатном возрасте в 33,3% ($\chi^2 = 3,8$ $p = 0,05$) случаев выявлено преждевременное половое развитие.

2. Наибольшие отклонения в гормональном статусе выявлены у девочек раннего пубертатного возраста с АИТ, что свидетельствует о стимулирующем влиянии уровней ФСГ ($p_2 < 0,05$) и ЛГ ($p_2 < 0,001$) на массо-ростовые показатели и развитие вторичных половых признаков. Значения ФСГ и ЛГ у девочек раннего пубертатного возраста достигают средних значений, характерных для девочек-подростков. Концентрация ПРЛ в сыворотке крови у них также достоверно выше ($p_2 < 0,05$), чем у здоровых девочек.

3. Девочки раннего пубертатного возраста с заболеваниями ЩЖ должны быть отнесены в группу риска нарушений полового созревания и находится под наблюдением эндокринолога и детского гинеколога.

Литература

1. Бабичев, В. Н. Нейро-гормональная регуляция овариального цикла. – М.: Медицина, 1984. – 237 с.
2. Васечкина, Л. И. Физическое и половое развитие девочек-подростков в условиях зобной эндемии: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.01. – М., 2002. – 22 с.
3. Введенский, Д. В., Стариков А. А. Гормональные показатели у девочек, находившихся в первой фазе пубертатного периода, проживающих на территориях загрязненных радионуклидами // Охрана материнства и детства. – 2000. – №1. – С. 38 – 42.
4. Гарден, Анна. Детская и подростковая гинекология. / М.: Медицина 2001. – 428 с.
5. Гуркин, Ю. А. Гинекология подростков: Руководство для врачей. – СПб, 2000. – 574 с.

Таблица 5 – Уровни гонадотропных, тиреоидных и половых гормонов у девочек раннего пубертатного возраста

Группы обследованных, n	ФСГ мМЕ/мл	ЛГ мМЕ/мл	ПРЛ нг/мл	Эстрадиол нмоль/л	Прогестерон нмоль/л	Тестостерон нмоль/л	ТТГ мМЕ/л	T4св пмоль/л	T3 нмоль/л
Диффузный нетоксический зоб, n=12	1.2±0.4	1.6±0.8	5.7±0.6	0.06±0.01	0.2±0.1	0.4±0.1	2.7±0.4	21.9±2.6	3.0±0.3
АИТ, n=9	2.8±0.7	3.2±0.8	14.4±2.8	0.09±0.01	1.2±0.6	0.5±0.1	4.1±0.5	21.4±3.3	2.2±0.2
Контрольная группа, n=16	0.9±0.1	0.6±0.1	6.0±0.9	0.07±0.01	0.1±0.1	0.8±0.1	2.1±0.3	24.6±2.4	2.4±0.1
p	$p_2 < 0,05$	$p_2 < 0,001$	$p_2 < 0,05$	-	-	-	$p_2 < 0,01$	-	-

Достоверность различий между группой девочек с диффузным нетоксическим зобом и контрольной группой P_1 ; достоверность различий между группой девочек с АИТ и контрольной группой P_2 (тест Манна-Уитни)

■ Оригинальные научные публикации

6. Коколина, В. Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков. Руковод. для врачей. М.: МИА, 2001. 286 с.
7. Крупко-Большова, Ю. А. Гинекологическая эндокринология девочек и девушек. – К.: Здоровье, 1986. – 184 с.
8. Кубарко, А. И., Yamashita S., Денисов С. Д., Демидчик Ю. Е. Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты / Минск – Нагасаки 1998. – 368 с.
9. Курмачева, Н. А., Неумолотова И. В., Ким В. М., Павлова Л. В. Особенности полового созревания девочек при ювенильной гиперплазии щитовидной железы // Педиатрия. – 1991. – № 1. – С. 37-40.
10. Леонова, Т. А. Состояние репродуктивной системы при аутоиммунном тиреоидите у девочек пубертатного возраста, подвергшихся воздействию радиации в связи с аварией на ЧАЭС: Автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.09. – Минск, 1998. – 16с.
11. Ляликов, С. А., Ляликова В. И. Периодизация детского возраста на основании антропометрических показателей // Журнал ГрГМУ. – 2008. – № 4. – С. 28 – 32.
12. Прилепская, В. Н., Лобова Т. А., Ларичева И. П. Вторичная аменорея, обусловленная гипотиреозом // Акушерство и гинекология. – 1990. – № 4. – С. 35 – 37.
13. Репродуктивная эндокринология. В 2 томах.: Пер. с англ./ под ред. С. Йена, Р. Б. Джаффе. – М.: Медицина. – 1998. – 704с.
14. Скородок, Ю. Л. Особенности полового развития девочек с увеличением щитовидной железы: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.01. – С-П., 1996. – 25с.
15. Тотоян, Э. С. Репродуктивная функция женщин при патологии щитовидной железы // Акушерство и гинекология. – 1994. – № 1. – С. 8 – 10.
16. Фадеев, В. В., Мельниченко Г. А., Герасимов Г. А. Аутоиммунный тиреоидит, первый шаг к консенсусу // Проблемы эндокринологии. – 2001. – № 4. – С. 7 – 13.
17. Фадеев, В. В., Мельниченко Г. А. Гипотиреоз. – М., 2002.
18. Фадеева, Н. И., Болгова Т. Ф., Селиванов Е. В. Тиреоидная система и ее роль в нарушении становления репродуктивной функции у девушек // Рос. Педиатр. Ж. – 1999. – № 4. – С. 52 – 55.
19. Шаверда, Е. В. Функциональное состояние гипофизарно-гонадной системы у девушек, оперированных по поводу карцином щитовидной железы // Белорусский медицинский журнал. – 2003. – № 3. – С. 112 – 115.
20. Шилин, Д. Е. Ретроспективная оценка течения пубертата при синдроме гиперандрогении // Проблемы эндокринологии. – 1996. – 1(42):20-5.
21. Drewnowski, A., Henderson A., Barrat-Fornelt A. // Drug. Metabol. Disposit. – 2001. – Vol.29 – N4.-P. 535-538.
22. Joshi, J. et al. Menstrual irregularities and lactacion failure may preced thyroid dysfunction or goiter. J of postgraduate Med 1993; 39: 137 – 141.
23. Samuels M. H., Veldhuis J. D., Henry P., Ridway E. C. Pathophysiology of pulsatile and copulsatile release of thyroid-stimulating hormone, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and alpha – subunit. J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1990; Aug 71: 2: P. 425 – 432.