

ГОРМОНАЛЬНЫЙ ДИСБАЛАНС У ДЕВУШЕК, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ АНОМАЛИЕЙ ПОЛОВЫХ ХРОМОСОМ И АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

*Ю.А. Фефелова, Т.А. Соколова, В.В. Гребенникова, А.А. Нагирная, С.Ю. Скобелева,
Е.В. Шашило.*

(Красноярская государственная медицинская академия, ректор - д.м.н., проф. - В.И.Прохоренков, ГУ
НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск, Россия, директор - проф. В.Т. Манчук)

Резюме. У 91 девушки с синдромом Шерешевского-Тернера изучены особенности изменения кариотипа, антропометрических параметров, данных ультразвукового исследования внутренних половых органов, уровня гонадотропных гормонов крови. Выявленное изменение антропометрических параметров, уменьшение всех размеров внутренних половых органов, повышение уровня гонадотропных гормонов в крови имело зависимость от степени мозаичности моносомии X. У девушек с синдромом Шерешевского-Тернера был выявлен преимущественно интерсексуальный тип телосложения (52,5%) и тип телосложения, характерный для гипофункции яичников (38,2%). Изосексуальный тип телосложения был выявлен лишь в 5,0% случаев, в то время как для девушек с нормальным половым развитием характерен изосексуальный тип телосложения.

Ключевые слова: гормональный дисбаланс, аномалия половых хромосом, антропометрические параметры, девушки.

Интенсивная антропогенная нагрузка в настоящее время представляет серьезную проблему для здоровья населения [3], в том числе, в части увеличения заболеваний с ведущей генетической компонентой в этиологии и патогенезе [2]. Наиболее частыми хромосомными нарушениями у человека являются аномалии половых хромосом [7]. Среди аномалий гоносом существенное клиническое значение имеет моносомия X, или синдром Шерешевского-Тернера (СШТ), частота встречаемости моносомии X колеблется от 1 до 7 на 10000 новорожденных девочек [8].

Своевременная диагностика синдрома Шерешевского-Тернера позволяет начать коррекцию гормональных нарушений на ранней стадии процесса и добиться большего эффекта от заместительной терапии.

Целью исследования является изучение антропометрических параметров у девушек с синдромом Шерешевского-Тернера в зависимости от тяжести заболевания, обусловленного степенью мозаичности моносомии X, для выявления тех изменений антропометрических параметров, которые могли бы быть использованы для ранней диагностики синдрома Шерешевского-Тернера.

Материалы и методы

Нами обследована 91 девушка с СШТ с жалобами на задержку полового развития и с выявленными изменениями в кариотипе типа 45,X с различным процентным содержанием этого клона. Из них 6 (6,59%) человек вошли в группу с моносомным вариантом кариотипа 45,X и 85 (93,41%) - с мозаичным вариантом разной степени выраженности. Среди 11 (12,09%) больных установлены различные структурные изменения X-хромосомы типа делеции одного плеча, инверсий, радиарной X-хромосомы. Больным на базе Красноярского межрегионального центра медицинской генетики проводилось цитогенетическое исследование с

выявлением кариотипа в лимфоцитах периферической крови для установления диагноза СШТ. При исследовании использовался также клинико-анамнестический метод исследования. На каждого обратившегося в медико-генетический центр больного была заведена генетическая карта, в которой были отражены основные анамнестические данные, показывающие особенности состояния здоровья родителей пробанда, физического развития, характера производственной деятельности и т.д. Особое внимание уделялось целенаправленному сбору генеалогического анамнеза с тщательным изучением родословной семьи, акушерско-генеалогического анамнеза матери и особенностям течения беременности и родов у матери пробанда. Количественное содержание фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормона в крови определялось с помощью стандартных реактивов IMMUNOTECH LH IRMA (cat. 1381) и IMMUNOTECH FSH IRMA (cat. 2125) иммунорадиометрическим методом. Ультразвуковое исследование внутренних гениталий проводилось на ультразвуковом аппарате Shimatzu-3Ю (Япония). Ультразвуковое исследование включало: измерение длины, толщины и передне-заднего размера матки и яичников и их положение в малом тазу; наличие фолликулов в структуре яичников, их расположение и количество; толщина М-эха, его структура.

Антропометрические исследования проводились в первой половине дня стандартным набором антропометрических инструментов, прошедших метрическую проверку.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью критерия Стьюдента-Фишера и Манна-Уитни. Для исследования силы взаимосвязи показателей вычислялся коэффициент корреляции.

Результаты и обсуждение

Развитие вторичных половых признаков у девушек с СШТ было низким: средний балл полового развития больных составил $2,95 \pm 0,351$ с половой формулой $Me\ 0\ Ma\ 1-2\ Ax\ 1-2\ Pв\ 1-2$. Среднее отставание от нормальных параметров развития составило 8-9 баллов (4). Задержка полового развития при СШТ относится к группе гипергонадотропных состояний.

У девушек с СШТ фиксируется изменение концентрации гонадотропных гормонов по сравнению с контролем. В качестве контроля использованы данные С.А.Левенец (1991), (цит. по Ю.А. Гуркину (2000)). Обнаружено значительное повышение фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и достоверное повышение лютеинизирующего гормона (ЛГ), (табл.1).

Таблица 1.
Уровень гипофизарных гормонов крови у девушек с синдромом Шерешевского-Тернера ($M \pm m$)

Гормон	Группа с СШТ n=67	Контроль (С.А. Левенец, 1991) (МЕ/л)
ФСГ (МЕ/л)	$29,34 \pm 6,45$ $p < 0,001$	$4,69 \pm 2,28$
ЛГ (МЕ/л)	$8,09 \pm 1,47$	$6,03 \pm 1,01$

Нами выявлена прямая корреляционная зависимость между увеличением процентного содержания патологического клона клеток 45,X и повышением концентрации гормонов ЛГ и ФСГ ($r = 0,409$; $P < 0,01$ и $i = 0,552$; $P < 0,001$ соответственно).

Наибольшую ценность для диагностики состояния внутренних гениталий представляет собой ультразвуковой метод исследования. При анализе размеров матки у больных с СШТ отмечается выраженное уменьшение всех размеров матки по сравнению с контролем. В качестве контроля использованы данные Н.С. Мартыша, И.А. Киселевой (1990), которые приведены в монографии Ю.А. Гуркина (2000). Размеры правого яичника у больных 1 группы с СШТ были несколько больше размеров левого яичника в среднем на 2 мм. (табл.2). Данный факт, на наш

взгляд, представляется интересным. Возможно, это объясняется наличием функционально полноценной ткани в яичниках у мозаичных индивидов со стертыми формами СШТ и большей функциональной активностью правого яичника как это бывает у здоровых девушек [6]. У лиц с моносомным вариантом СШТ фиксируется почти полное отсутствие внутренних гениталий.

Учитывая почти полное отсутствие внутренних гениталий у лиц с моносомным вариантом СШТ, вызванное первичным нарушением закладки ткани яичников, и уменьшение в целом, по группе с СШТ размеров матки и яичников, многократное повышение ФСГ и повышение ЛГ, объясняется нарушением саморегуляции деятельности системы гипоталамус - гипофиз по принципу механизма обратной связи. Следует отметить, что недостаток половых гормонов у девочек ведет к растормаживанию продукции гонадотропных гормонов (ГТГ), поскольку известно, что эстрогены являются мощными ингибиторами секреции ГТГ (значительно более мощными, чем андрогены). При низком перmissiveм уровне эстрогенов пики гонадолиберинной секреции следуют часто и гонадолиберин стимулирует в аденогипофизе преимущественно ФСГ [9]. Этим может объясняться резкое повышение ФСГ и менее значительное ЛГ в сравнении с контролем у обследованных девушек.

Известно, что скорость созревания скелета обратно пропорциональна уровню гипофизарных гонадотропных гормонов. Рост и масса тела у девушек с СШТ были достоверно ниже среднего роста и массы тела здоровых девушек соответствующего возраста (табл.3). Для девушек перед пубертатом жировая ткань является важнейшим источником половых гормонов, так как адипоциты обладают высокой активностью фермента ароматазы и синтезируют значительное количество эстрогенов. Именно поэтому, наличие достаточно выраженной жировой ткани существенно для установления половой функции. При достижении критической массы тела в 48 кг (по R.E. Frisch et al., 1980) или критической комбинации массы жировой ткани и общего веса организма, гипоталамус девочек делается менее чувствительным к ингибирующему влиянию половых стероидов, что

Таблица 2.
Размеры внутренних гениталий по УЗИ у девушек с синдромом Шерешевского-Тернера ($M \pm m$)

Исследуемый параметр		Группа с СШТ 1 группа n=89	Контроль (Н.С. Мартыш, И.А. Киселева, 1990)
Матка	Длина (мм)	$32,41 \pm 0,89$	42,0
	Ширина (мм)	$25,35 \pm 1,02$	38,0
	Пер.-задний размер (мм)	$17,56 \pm 0,84$	28,0
Правый яичник	Длина (мм)	$24,64 \pm 0,97$	30,0
	Ширина (мм)	$17,07 \pm 0,77$	20,0
	Пер.-задний размер (мм)	$16,90 \pm 0,80$	20,0
Левый яичник	Длина (мм)	$22,89 \pm 0,86$	30,0
	Ширина (мм)	$15,36 \pm 0,94$	20,0
	Пер.-задний размер (мм)	$18,81 \pm 1,13$	20,0

Таблица 3.

Антропометрические показатели у девушек с синдромом Шерешевского-Тернера (M±m)

Исследуемый параметр	Группа с СШТ n=83	Контроль (А.Н. Баранов, 1988)
Масса (кг)	38,641-1,41 P<0,001	51,21±0,32
Рост (см)	144,3011,48 P<0,001	161,6410,28
Окружность груди (см)	71,34±0,82 P<0,001	73,49±0,17

определяет начало месячных и развитие полного комплекса вторичных половых признаков. Эта связь анатомически закреплена в гипоталамусе перекрыванием в дугообразном ядре центров продукции гонадолиберина и участков, отвечающих за эффекты липостата. Средняя масса тела девочек с СШТ составила 38,64 кг, что достоверно ниже общепринятых норм развития для данной возрастной группы (табл.3).

Одним из характерных признаков СШТ считается широкая грудная клетка. В группе обследованных нами девушек с СШТ этот признак был отмечен у лиц с моносомным вариантом СШТ. В целом же по группе выявляется тенденция к сужению грудной клетки и уменьшению окружности груди по сравнению с описанием классического морфотипа у больных с СШТ (табл.3).

При анализе корреляционных связей прослеживается обратная зависимость между параметрами массы и длины тела больных СШТ и процентным содержанием патологического клона клеток 45,X ($r=-0,028$; $P<0,05$; $r=-0,365$; $P<0,001$ соответственно). Выраженная низкорослость при дисгенезии гонад (СШТ), как известно, не сопровождается снижением уровня соматотропного гормона (СТГ), однако, чувствительность к нему значительно снижена [9]. Уменьшение роста и массы тела у девушек с СШТ, как правило, сочеталось с наличием характерных стигмальных отклонений в фенотипе: шейный птеригиум ($19,1\% \pm 4,13$), щитовидная грудная клетка ($37,08 \pm 5,16$), низкий уровень роста волос на лбу и шее ($42,7\% \pm 5,23$). В процентном содержании данные стигмальные отклонения у больных с СШТ не отличались по частоте встречаемости от аналогичных фенотипических отклонений, описанных другими авторами [11].

У девушек с СШТ нами установлено достоверное уменьшение всех поперечных размеров та-

за при увеличении прямого наружного размера таза по сравнению с контролем. В качестве контроля использованы данные А.Н. Баранова (1988), которые приведены в монографии Ю.А. Гуркина (2000). Учитывая существующие классификации, данная форма таза у больных с СШТ может быть охарактеризована как поперечно-суженный таз, который по особенностям строения близок к антропоидному с удлинненным передне-задним размером.

Среди больных с синдромом Шерешевского-Тернера выявлено значительное число лиц с интерсексуальным типом телосложения - 47 ($52,5 \pm 5,32\%$); телосложение, характерное для гипофункции яичников отмечено у 34 ($38,2 \pm 5,14\%$) девушек. Очень мало девушек среди больных было выявлено с изосексуальным типом телосложения ($5,0 \pm 2,38\%$). В то время как для правильного гармоничного развития девушек в пубертатном периоде считается характерным изосексуальный тип телосложения [10].

Итак, при СШТ помимо нарушений полового развития, резкого гормонального дисбаланса, характерных стигм, выявляются значительные изменения антропометрических параметров: уменьшение массы, длины тела, имеются отклонения в типе телосложения, отмечаются особенности в строении костного таза, форма которого соответствует поперечно-суженному с увеличенным передне-задним размером (антропоидная). Обнаруженные изменения антропометрических параметров зависят от степени мозаичности моносомии X.

Тип телосложения (интерсексуальный, и характерный для гипофункции яичников), особенности формы костного таза (антропоидная) могут быть учтены при анализе физического развития детей для раннего выявления девочек с подозрением на СШТ.

Таблица 4.

Размеры таза больных с синдромом Шерешевского-Тернера (M±m).

Группа	Dis.Spinarum (см)	Dis.Cristarum (см)	Dis.Trochanteric (см)	Con.Externa (см)
Группа с СШТ n=41	21,56±0,29 P<0,001	24,17±0,29 P<0,001	27,00±0,38 P<0,001	17,19±0,27 P<0,05
Контроль (А.Н. Баранов, 1988)	24,28±0,08	- 26,12±0,07	29,73±0,06	17,7110,06

HORMONE DISBALANCE IN GIRLS, CAUSED BY THE ANOMALY OF GENDER CHROMOSOMES AND ANTROPOMETRIC PARAMETERS

Y.A. Fefelova, T.A. Sokolova, V.V. Grebennikova, L.A. Nagirnaya, S.Y. Skobeleva, E.V. Shashilo
(Krasnoyarsk State Medical Academy, State Medical Research Institute for Northern Problems of Russian Academy of Medical Sciences, Krasnoyarsk)

We studied the peculiarities of disturbances in karyotype, anthropometric parameters, in the data of ultrasound tests, the examination of internal genital organs, the level of blood gonadotrophal hormones in 91 girls, Shereshevskiy - Turner syndrome patients. We revealed the changes of antropometric parameters, lower sizes of internal genital organs, higher level of blood gonadotrophal hormones. All these factors depended on the stage of variegation of X monosomia. In the most of Shereshevskiy - Turner syndrome girls we found intergender type of constitution (52,5%) and the type of constitution, typical for ovary hypofunction (38,2%). Isogender type of constitution was found only in 5,0% cases. It should be mentioned that for the girls with normal sex development isogender type of constitution is typical.

Литература

1. Баранов А.Н., Санников А.Л., Банникова Р.В. Медико-социальные аспекты репродуктивного здоровья женщины. - Архангельск: Издательство АГМА, 1997. - С.177.
2. Волков А.Н., Дружинин В.Г. Динамика уровня структурных нарушений хромосом у подростков крупного промышленного города. Генетика человека. - Томск: Издательство "Печатная продукция", 2002. - С.24-33.
3. Государственный доклад о состоянии здоровья населения РФ в 1992 г. // Здоровоохранение Российской Федерации, 1994. - №6. - С.3-10.
4. Гуркин Ю.А. Ювенильная гинекология // Пособие для врачей в 2-х частях. - СПб., 1994.
5. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков - СПб.: "Фолиант", 2000. - 553 с.
6. Михайленко Е.Т., Бублик-Дорняк Г.М. // Физиологическое акушерство. - Киев: Вища школа, 1982. - С.54.
7. Назаренко С.А. Изменчивость хромосом и развитие человека. - Томск: Изд-во Томского университета, 1993. - 200 с.
8. Осипова Т.Р. Исследование гена SRY при некоторых нарушениях детерминации пола (XY "чистой" форме дисгенезии гонад, синдроме Шерешевского-Тернера, XX-инверсии пола): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - М., 1997. - 17 с.
9. Поленов А.Л., Константинова М.С., Горлов П.Е. Гипоталамо-гипофизарный нейросекреторный комплекс // В кн.: Нейроэндокринология. - СПб.: Издательство РАН, 1994. - Кн.1, ч.1. - С.139-187.
10. Сметник В.П., Гумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. - СПб.: Сотис, 1995. - Кн.1. - С.113.
11. Тарская Л.А. Клинико-цитогенетический анализ аномалий полового развития (синдром Шерешевского-Тернера и смешанная дисгенезия яичек): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - М., 1996. - 26 с.
12. Frisch R.E., Canich J.A., Tulschinsky D. Human fatty Marrow aromatizes androgen to estrogen. // J. Clin. Endocrinol. Metab., 1980. - Vol.51. - P.394.

© ЭНХЖАРГАЛ Ц., ЦЭРЭННАДМИД 4. -

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БЕТА-АМИНОИЗОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ МОЧИ У БОЛЬНЫХ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Ц. Энхжаргал, Ч. Цэрэннадмид.

(Институт общественного здоровья; Монгольский государственный медицинский университет, ректор - д.м.н. проф. Лхагвасурэн)

Резюме. Концентрация бета-аминоизомасляной кислоты (р-АИМК) была определена в образцах утренней мочи здоровых людей и больных с почечными, сердечно-сосудистыми, раковыми и гематологическими заболеваниями. Сравнение частот лиц, выделяющих повышенное количество р-АИМК с мочой (так называемых "высоких выделителей"), не обнаружило статистически значимого различия между здоровыми лицами и больными с раковыми, почечными и сердечно-сосудистыми заболеваниями, тогда как все гематологические больные, кроме двух, были высокими выделителями. Уровень мочевого р-АИМК у больных с анемией и острой и хронической лейкемией коррелирует с основными гематологическими показателями этих заболеваний и снижается в два, пять раз после проведенного лечения. Основываясь на этих результатах, можно сделать вывод, что концентрация р-АИМК в моче в сочетании с гематологическими показателями может иметь клиническое значение при определении стадий заболевания и мониторинге процесса лечения.

Ключевые слова: бета-аминоизомасляная кислота, моча, здоровые, больные гематологические.

Бета-аминоизомасляная кислота (р-АИМК) является главным катаболитом тимина [5]. Долгое время ДНК считалась единственным источником тимина, но дальнейшие исследования [7,8] обна-

ружили его двойное происхождение - как из ДНК, так и из РНК. Концентрация р-АИМК в крови очень низка, но уровень её в моче сильно колеблется у разных лиц: некоторые постоянно выде-