

"нормальных" (изолированных от околоузловой ткани эутиреоидного узлового зоба) тироцитов.

2. Цитотоксический эффект сывороток больных с АИЗЩЖ не проявляется на первичной культуре фибробластов, что свидетельствует о его специфичности в отношении тироцитов.

3. Частота обнаружения повышенных уровней rFASL в сыворотках больных с АИЗЩЖ совпадает с частотой выявления комплементнезависимой цитотоксичности аналогичных сывороток.

4. Тироциты, изолированные из ткани ДТЗ, резистентны к действию 60% из тех сывороток, которые оказывают цитотоксическое действие на "нормальные" тироциты. Эта резистентность связана не с повышением уровня rFAS в соответствующих сыворотках, а с ослабленной экспрессией FAS на мембране клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни органов эндокринной системы / Под ред. И. И. Дедова. — М., 2002. — С. 252—334.
2. Иммунологические методы / Под ред. Х. Фримеля: Пер. с нем. — М., 1979.

3. Кандор В. И., Крюкова И. В., Крайнова С. И. и др. // Пробл. эндокринолог. — 1997. — Т. 43, № 3. — С. 25—30.
4. Кандор В. И. // Пробл. эндокринолог. — 2002. — Т. 48, № 1. — С. 45—48.
5. Крайнова С. И., Кандор В. И. // Пробл. эндокринолог. — 1993. — Т. 39, № 6. — С. 46—50.
6. Крайнова С. И., Крюкова И. В., Мкртумова Н. А. и др. // Пробл. эндокринолог. — 2001. — Т. 47, № 3. — С. 3—5.
7. Микроскопическая техника / Под ред. Д. С. Саркисова, Ю. Л. Перова. — М., 1996.
8. Узрюмов М. В. Современные методы иммуногистохимии и иммуноцитохимии. — М., 1996.
9. Andricuola M., Tsatsuolis A. // Eur. J. Endocrinol. — 2001. — Vol. 144. — P. 561—568.
10. Cheng J., Zhou T., Liu C. et al. // Science. — Vol. 263. — P. 1759—1762.
11. Giordano C., Stassi G., DeMaria A. et al. // Science. — 1997. — Vol. 275. — P. 960—963.
12. Hiromatsu Y., Bednarczuk T., Soyajima E. et al. // Thyroid. — 1999. — Vol. 9. — P. 341—345.
13. Salmaso C., Bagnasco M., Pesce G. et al. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2002. — Vol. 966. — P. 496—501.
14. Takeda K., Ohara E., Kaneda T. et al. // Rinsho Byori. — 1999. — Vol. 47. — P. 961—965.
15. Tanaka M., Suda T., Takahashi T., Nagata S. // EMBO J. — 1995. — Vol. 14. — P. 1129—1135.

Поступила 25.02.04

© Е. Н. СИБИЛЕВА, 2004

УДК 616.154:577.175.324]-039.18-053.31-07

Е. Н. Сибилева

СЕЗОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТРАНЗИТОРНОЙ ГИПЕРТИРЕОТРОПИНЕМИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Кафедра педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Северного государственного медицинского университета, Архангельск

Проведен анализ результатов неонатального скрининга ТТГ у 51 222 новорожденных за 5-летний период с целью оценки степени тяжести зобной эндемии в Архангельской области, являющейся регионом легкого и умеренного йодного дефицита и высокоширотным регионом.

Установлена следующая закономерность: распространенность повышенного уровня ТТГ > 5 мЕ/л у новорожденных детей была значительно выше в летние месяцы года. Обнаружен флуктуирующий характер транзиторной гипертиреотропинемии в контрастные сезоны года. Степень выраженности этих колебаний зависела от климатогеографической зоны, в которой были рождены дети. Сезонная контрастность транзиторной гипертиреотропинемии, а также нарастание степени тяжести зобной эндемии по этому критерию в летний период года позволяют использовать анализ результатов неонатального скрининга ТТГ за июнь—август как более точный индикатор при мониторинге степени выраженности зобной эндемии, а также эффективности качества проводимой профилактики йодного дефицита в регионах высоких широт, в которых факторы внешней среды вносят существенный вклад в функциональную активность системы гипотиз—щитовидная железа.

Ключевые слова: неонатальный скрининг, тиреотропный гормон, циркадные ритмы, йодный дефицит.

The results of a 5-year neonatal screening of thyrotropic hormone (TTH) in 51,222 neonatal infants were analyzed to evaluate the severity of goiter endemia in the Arkhangelsk Region that is an area of mild and moderate iodine deficiency and a high-latitude region. The analysis established the following regularity: the spread of elevated TTH levels > 5 mU/l in neonatal infants was much higher in summer months. The fluctuating pattern of transient hyperthyrotropinemia was found in the contrast seasons. The magnitude of these fluctuations depended on the climatic and geographic area where the infants had been born. The seasonal contrast range of transient hyperthyrotropinemia and the increase in the severity of goiter endemia by this criterion in summer make it possible to analyze the results of neonatal TTH screening in June to August as a more precise indicator during monitoring the severity of goiter endemia and the effectiveness of iodine deficiency prevention in high-latitude regions where environmental factors make a substantial contribution to the functional activity of the pituitary-thyroid system.

Key words: neonatal screening, thyrotropic hormone, circadian variations, iodine deficiency.

Рождение ребенка сопровождается изменением функциональной активности его эндокринной системы, в частности отмечается значительное изменение секреции тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) [15, 16]. Знание особенностей постнатальной секреции ТТГ позволяет эффективно оценивать функцию щитовидной железы у новорожден-

ного ребенка. Сохраняющееся повышение уровня ТТГ в крови после 3-го дня постнатальной жизни может указывать на снижение функциональной активности щитовидной железы, обусловленное рядом причин [4]. Одной из причин повышенного содержания ТТГ в крови у новорожденных детей может быть йодная недостаточность, поэтому резуль-

таты неонатального скрининга ТТГ используют в качестве эпидемиологического критерия оценки тяжести йодного дефицита в йоддефицитных регионах [17]. Оценка результатов неонатального скрининга ТТГ, проведенного нами с целью изучения особенностей зубной эндемии в Архангельской области, позволила установить неожиданную закономерность, а именно распространенность повышенного уровня ТТГ > 5 мЕ/л у новорожденных детей была значительно выше в летние месяцы. Это заставило нас провести анализ обнаруженной закономерности. В результате изучения нами подтвержден флюктуирующий характер транзиторной гипертиреотропинемии в контрастные сезоны года (лето—зима), причем степень выраженности этих колебаний зависела от климатогеографической зоны, в которой были рождены дети. Степень тяжести зубной эндемии по индикатору — транзиторной гипертиреотропинемии возрастала в летние месяцы года.

Материалы и методы

Проведен анализ результатов скрининга ТТГ у 51 222 новорожденных детей Архангельской области за 5-летний период. Пробы крови для скрининга брали на 5-е сутки после рождения у доношенных и на 7-е сутки у недоношенных детей. Исследования уровня ТТГ проводили из материала сухого пятна с использованием реактивов фирмы "Delfia". За пограничный уровень ТТГ принимали 5 мЕ/л, согласно критериям ВОЗ [17]. Оценивали распространенность повышенного уровня ТТГ > 5 мЕ/л по месяцам, сезонам года, а также в зависимости от климатогеографической зоны, так как Архангельская область расположена в трех климатогеографических зонах — тундры (субарктика), северной и средней тайги. Степень выраженности йодного дефицита во всех исследуемых зонах колебалась от легкой до среднетяжелой. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ "Statistika 5.5A" ("Stat-Soft", США).

Результаты

Анализ результатов неонатального скрининга ТТГ позволил установить, что в летние месяцы удельный вес новорожденных детей с уровнем ТТГ > 5 мЕ/л был выше, чем в другие месяцы (рис. 1). В связи с тем что наиболее контрастными сезонами высоких широт (а Архангельская область расположена в высоких широтах) являются лето (июнь—август) и зима (ноябрь—февраль), мы решили проанализировать распространенность повышения уровня ТТГ > 5 мЕ/л именно в эти сезоны, одновременно сравнив данные по 3 климатогеографическим зонам (тундра, северная и средняя тайга). В результате проведенного анализа мы получили следующие данные: летом распространенность повышенного уровня ТТГ > 5 мЕ/л была выше, чем зимой ($p < 0,01$). Сезонный контраст зависел от климатогеографической зоны и был более ярко выражен в зоне тундры (рис. 2). Степень тяжести зубной

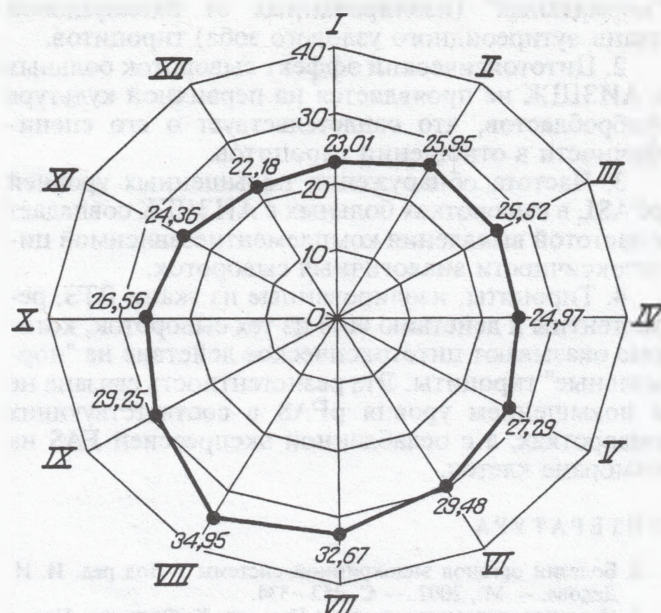


Рис. 1. Распространенность (в %) повышения уровня ТТГ в разные месяцы года среди новорожденных.

эндемии по индикатору транзиторной гипертиреотропинемии возрастала в летний период.

Обсуждение

Выявленные сезонные особенности колебаний уровня ТТГ у новорожденных детей заставили нас обратиться к сезонным ритмам, которые относятся к циркадным. Сезонные ритмы могут быть экзогенными (непосредственная реакция на сезонные колебания климата) и эндогенными ("биологический календарь", синхронизируемый механизмом фотопериодизма) [1]. Фотопериодизм в свою очередь составляет значительную долю экзогенной компоненты ежегодных периодических изменений жизнедеятельности, а для эндогенного сезонного ритма представляет собой маскирующий фактор [1]. Известно, что циркадные ритмы присущи новорожденному ребенку. Исследованиями Е. В. Сюткиной и А. Э. Григорьевой [11] установлено, что ребенок рождается с набором (спектром) ритмических колебаний физиологических показателей,

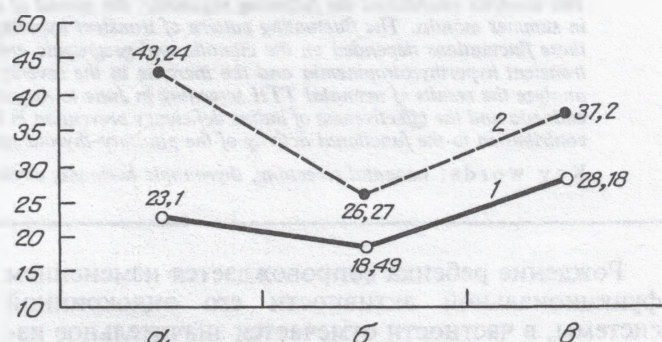


Рис. 2. Доля новорожденных с уровнем ТТГ > 5 мЕ/л в летний и зимний сезоны в разных климатогеографических зонах.

1 — зима, 2 — лето. По оси ординат — доля (в %) новорожденных с уровнем ТТГ > 5 мЕ/л; а — тундра, б — северная тайга, в — средняя тайга.

причем циркасемисептанные и циркасептанные, т. е. около 3—5-го и 7-го дня постнатальной жизни задаются с момента рождения. В связи с вышесказанным мы можем предполагать что у наблюдаемых нами новорожденных на 5—7-е сутки эти ритмы уже имелись, а значит дети могли отреагировать по-разному, в зависимости от сезона года и контрастности фотопериодики, изменением функциональной активности гипофизарно-тиреоидной системы, в нашем случае — изменением уровня ТТГ в крови. Как подтвердить данное предположение? Мы встретили только 1 работу, посвященную изучению сезонных вариаций функциональной активности гипофизарно-тиреоидной системы, но в ней обсуждались особенности содержания гормонов в пуповинной крови [18]. Авторами было отмечено более высокое содержание общего T_3 зимой. В то же время накоплено много данных о влиянии климатогеографических факторов на формирование сезонных изменений гормонального и метаболического статуса взрослых жителей, живущих на европейском Севере России [2, 7, 8, 14]. Исследования, проведенные у полярников на архипелаге Шпицберген, для которого характерна контрастная фотопериодика как один из наиболее изменяющихся в течение года факторов внешней среды, выявили сезонные особенности функциональной активности щитовидной железы, а именно ее повышение в период полярной ночи [6]. Аналогичные результаты были получены при обследовании взрослых жителей европейского Севера в контрастные сезоны года [13]. Установлено, что уровень T_4 в крови имел выраженные колебания в течение года с максимумом в период минимальной длительности светового дня, т. е. зимой, но при этом не было выявлено достоверного фотопериодизма в колебаниях ТТГ. Авторами также установлено, что гипофизарно-тиреоидная система у взрослых жителей Севера функционирует более активно по сравнению с жителями средних широт. По мнению А. В. Ткачева и И. М. Кляркиной [14], факторы внешней среды вносят существенный вклад в изменчивость показателей тиреоидного статуса у жителей Севера. Полученные нами данные при исследовании уровня неонатального ТТГ по сути совпадают с результатами, полученными у взрослых. Флюктуирующий характер транзиторной гипертиреотропинемии у новорожденных в наиболее контрастные сезоны года подтверждает наличие сезонных колебаний в функциональной активности системы гипофиз—щитовидная железа. Это согласуется с мнением И. И. Дедова и В. И. Дедова [3] о том, что циркадные ритмы функционирования гипофизарно-тиреоидной системы характеризуются большой вариабельностью, при этом имеются широкие индивидуальные особенности проявления ритмов по уровню ТТГ в крови, связанные с воздействием различных синхронизирующих факторов внешней среды. Возникает вопрос, почему у взрослых не выявлено достоверного фотопериодизма в колебаниях ТТГ. На наш взгляд, это связано с большей активностью гипофизарно-тиреоидной системы у новорожденных, большей вариабельностью значений ТТГ в неонатальном периоде, а также, возможно, с тем, что в наше исследование было включено

большое количество проб. Подтверждением высокой функциональной активности щитовидной железы у новорожденных на Севере могут служить результаты морфологических исследований [5, 9, 10], которыми установлено, что щитовидная железа у плодов и новорожденных "северян" имеет свои анатомо-физиологические особенности по сравнению со среднеширотной нормой. Эти особенности характеризуются большими темпами прироста массы щитовидной железы, начиная с 29—32-й недели гестации, большими размерами фолликулов щитовидной железы, десквамативным типом строения железы. В нашем исследовании мы получили подтверждение мнения о том, что дефицит синтеза тиреоидных гормонов может "высвечиваться" климатическими и микроклиматическими факторами [12]. Таким образом, мы можем говорить, что нами найдены циркадные ритмы функционирования системы гипофиз—щитовидная железа у новорожденных (по уровню ТТГ в крови), которые соответствуют окологодичным колебаниям уровня гормонов щитовидной железы у взрослых жителей европейского Севера. Более того, как и у взрослых [13], сезонный контраст был более выражен у детей, рожденных в зоне тундры (субарктике). Выявленные нами "сезонные" особенности транзиторной тиреотропинемии были случайной находкой. Целью же нашего исследования было изучение напряженности йодного дефицита. Таким образом, возникла мысль, как использовать полученные данные. По нашему мнению, анализ результатов неонатального скрининга ТТГ за июнь—август может использоваться как более точный индикатор при мониторинге степени выраженности зубной эндемии и эффективности качества профилактики йодного дефицита в регионах высоких широт, в которых факторы внешней среды вносят существенный вклад в функционирование системы гипофиз—щитовидная железа, так как имеет место не только сезонная контрастность транзиторной тиреотропинемии, но и нарастание степени выраженности зубной эндемии по этому индикатору в летний период (см. рис. 2).

Заключение

В заключение хотелось бы отметить, что региональные экологические факторы влияют на физиологический статус организма человека (в нашем случае — на состояние системы гипофиз—щитовидная железа у новорожденных детей) и должны учитываться при проведении эпидемиологических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алпатов А. М. // Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф. И. Комарова, С. И. Рапортова. — М., 2000. — С. 482—488.
2. Губкина З. Д., Ткачев А. В. // Эндокринология. Система и обмен веществ у человека на Севере. — Сыктывкар, 1992. — С. 45—71.
3. Дедов И. И., Дедов В. И. Биоритмы гормонов. — М., 1992.
4. Коваленко Т. В. / Реферат. Сб.: Клиническая эндокринология. — М., 2000. — № 1. — С. 3—7.
5. Ковров К. Н. Экологическая морфология пренатального стресса у человека на Европейском Севере: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Архангельск, 1997.

6. Некоторые показатели здоровья в высоких широтах (архипелаг Шпицберген) / Ткачев А. В., Бойко Е. Р., Раменская Е. Б. и др. — Сыктывкар, 1993.
7. Суханов С. Г., Ткачев А. В., Золкина А. Н. // Острый и хронический стресс. — Сыктывкар, 1986. — С. 64—68.
8. Суханов С. Г., Раменская Е. Б. // Материалы по актуальным вопросам современной гистопатологии. — М., 1987. — С. 18.
9. Суханов С. Г. // Эндокринная система и обмен веществ у человека на Севере. — Сыктывкар, 1992. — С. 72—104.
10. Суханов С. Г. Морфофункциональные особенности эндокринной системы у жителей Европейского Севера: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Архангельск, 1993.
11. Сюткина Е. В., Григорьев А. Э. // Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф. И. Комарова, С. И. Рапопорта. — М., 2000. — С. 388—401.
12. Талантов В. В. // Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы: Тезисы докладов I Всероссийской науч.-практ. конференции. — М., 2000. — С. 144.
13. Ткачев А. В., Раменская Е. Б. // Эндокринная система и обмен веществ у человека на Севере. — Сыктывкар, 1992. — С. 15—44.
14. Ткачев А. В., Кляркина И. М. // Физиологические закономерности гормональных, метаболических, иммунологических изменений в организме человека на Европейском Севере. — Сыктывкар, 1997. — С. 6—12.
15. Fisher D. // J. Pediatr. — 1975. — Vol. 86, N 5. — P. 822—824.
16. Fisher D. // Progr. Clin. Biol. Res. — 1976. — Vol. 10. — P. 221—233.
17. Indicators from Assessing Iodine Deficiency Disorders and Their Control Programmes. Report of a Joint WHO (UN-ISEF Consultation 3—5 November 1992). Rewisit version september 1993 WHO (NUT) 93.1.
18. Oddie T. H., Foley T. P., Fisher D. A. // Clin. Chem. — 1979. — Vol. 25. — P. 1251—1253.

Поступила 07.05.03

© С. И. МАЛЯВСКАЯ, 2004

УДК 616-092:612.661-055.25

С. И. Малявская

ИЗОЛИРОВАННОЕ ПУБАРХЕ У ДЕВОЧЕК

Северный государственный медицинский университет, Архангельск

Проведен сравнительный проспективный анализ течения полового созревания у девочек с изолированным пубархе. На основании полученных клинических, ультразвуковых и гормональных данных, соответствующих формированию овариального поликистоза у девочек с изолированным пубархе, подтверждена гипотеза о его предикторном значении в формировании синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). В постменархеальном периоде у 85,4% девочек с изолированным пубархе выявлялись основные клинические признаки СПКЯ (нарушение менструального цикла, гирсутизм, угревая болезнь, ожирение и избыточная масса тела) в сочетании с типичной для СПКЯ эхограммой в 74,8% случаев, что позволяет рекомендовать его использование в качестве скрининг-маркера для формирования групп высокого риска развития СПКЯ.

Ключевые слова: изолированное пубархе, половое созревание, синдром гиперандрогении, синдром поликистозных яичников.

A comparative prospective analysis of the course of puberty was made in girls with isolated pubarche. The obtained clinical, ultrasonic, and hormonal data corresponding to the formation of ovarian polycystosis in girls with isolated pubarche supported the hypothesis that it is of predictive value in the formation of the polycystic ovarian syndrome (PCOS). In postmenarche, 85.4% of the girls with isolated pubarche were found to have the major clinical signs of PCOS (impaired menstrual cycle, hirsutism, acne disease, obesity, and excessive body weight) in combination with a PCOS-typical echogram in 74.8% of cases, which makes it possible to recommend its use as a screening marker to form groups at risk for PCOS.

Key words: isolated pubarche, puberty, hyperandrogyny, polycystic ovarian syndrome.

Половое оволосение в виде пубархе (от лат. pubis — лобок) или аксиллархе (от лат. fossa axillaris — подмышечная впадина) — вторичный половой признак, появляющийся при физиологическом течении пубертата примерно через полгода после начала увеличения молочных желез под действием эстрогенов (телархе). Эстрогенная манифестация пубертата характерна для подавляющего большинства девочек (90—95%) [1].

Появление полового оволосения, предшествующего симптомам гонадной активности в нормальные сроки пубертата (8—12 лет), называется изолированным пубархе — ИП (синонимы — "неправильный", "инвертированный" пубертат) [1, 2, 4, 16]. В настоящее время установлено, что ИП, появившееся как до 8-летнего возраста (преждевременное ИП), так и в физиологических возрастных рамках пубертата, является клиническим признаком повышенного уровня андрогенов надпочечников в процессе скачкообразного увеличения их синтеза при преждевременном и/или усиленном адренархе ("exaggerated adrenarche") [4, 16, 17], не

связанным с гонадотропинзависимой активацией яичников. Этот факт определяет роль ИП как маркера допубертатной избыточной андрогенизации женского организма [14, 15, 17, 20]. В подтверждение этому в нескольких исследованиях был выявлен высокий удельный вес ИП в допубертатном анамнезе пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) [3, 5, 6]. Заслуживает внимания и то, что частота ИП в популяции девочек европейского Севера России, составляющая 6% [3], сопоставима с частотой СПКЯ в современной женской популяции, но в настоящее время этот вариант нарушения полового развития изучен недостаточно, особенно с позиции его предикторной роли в формировании синдрома гиперандрогении.

Материалы и методы

В течение 10 лет наблюдения проведен сравнительный анализ клинической симптоматики, антропометрических данных, гормонального статуса и размеров яичников и матки по данным УЗИ у 175 девочек с ИП (группа сформирована на I и II ста-