

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
1-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

А. В. Солнцева, А. В. Сукало

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
СИНДРОМА ШЕРЕШЕВСКОГО–ТЕРНЕРА
У ДЕТЕЙ**

Учебно-методическое пособие



Минск 2007

УДК 618.1–007.21–053.2 (075.8)
ББК 57.3 я 73
С 60

Утверждено Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия 28.02.2007 г., протокол № 6

Р е ц е н з е н т ы: д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии Белорусского государственного медицинского университета Л. Ф. Можейко; канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии Белорусской медицинской академии последипломного образования В. И. Шутова

Солнцева, А. В.

С 60 Современные принципы диагностики и лечения синдрома Шерешевского–Тернера у детей : учеб.-метод. пособие / А. В. Солнцева, А. В. Сукало. – Минск: БГМУ, 2007. – 24 с.

ISBN 978–985–462–681–9.

Обобщены современные аспекты этиопатогенеза, клинических проявлений, диагностики и лечения синдрома Шерешевского–Тернера у детей.

Предназначено для студентов педиатрического и лечебного факультетов, врачей-стажеров, педиатров, эндокринологов, гинекологов, медицинских генетиков.

УДК 618.1–007.21–053.2 (075.8)
ББК 57.3 я 73

ISBN 978–985–462–681–9

© Оформление. Белорусский государственный
медицинский университет, 2007

Список сокращений

СШТ — синдром Шерешевского–Тернера

ФСГ — фолликулостимулирующий гормон

ГР — гормон роста

ЛГ — лютеинизирующий гормон

ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста-1

ИФРСБ-3 — инсулиноподобный фактор роста связывающий белок-3

ТТГ — тиреотропный гормон

АД — артериальное давление

Репозиторий БГМУ

Синдром Шерешевского–Тернера является одним из наиболее часто встречающихся в педиатрической практике хромосомных заболеваний. Распространенность данного синдрома составляет 1 случай на 2000–2500 фенотипических новорожденных девочек. СШТ представляет собой симптомокомплекс, включающий ряд пороков развития и нарушений со стороны внутренних органов, обусловленных X-хромосомными аномалиями.

Своевременная ранняя диагностика и современная тактика лечения заболевания позволяет значительно улучшить ростовой прогноз с достижением социально приемлемого роста, обеспечить формирование вторичных половых признаков, повысить качество жизни и полностью социально адаптировать больных СШТ.

Этиология

В основе развития СШТ лежит полное или частичное отсутствие одной из двух X хромосом и/или потеря части X хромосомы (табл. 1). Определяемые при использовании стандартных методов исследования цитогенетические нарушения представлены в большинстве случаев полной моносомией 45 X0 и некоторыми мозаичными вариантами хромосомных аномалий (45 X0/46 XX, 45 X0/46XY). Применение хромосомного зондирования позволяет установить более детальные изменения структуры половых хромосом при СШТ.

Таблица 1

Частота встречаемости типичных хромосомных изменений у больных с СШТ (М. В. Ranke, 1989)

Кариотип	Частота, %
45 X	60,9
46 XXp-	0,9
46 XXq-	0,8
46 Xi (Xq)	5,9
45 X/46 XX	13,3
45 X/46 Xi (Xq)	6,3
45 X/46 Xr (X)	4,6
Сложный мозаицизм и другие редкие нарушения (46 Xr (X), 45 X/47 XXX, 45 X/46 XX/47 XXX, 45 X/46 XXp-)	6,5

Современные исследования показали, что гены, расположенные на локусах p11.1-11.3 в q1.2-2.1 X хромосомы, обеспечивают дифференцировку и нормальное формирование яичников у девочек. Структурные нарушения этой области приводят к двусторонней дисгенезии гонад с последующим развитием выраженного полового инфантилизма. Низкорослость при СШТ связана с делецией SHOX гена (short stature homeobox gene), локализованного в псевдоаутосомной области короткого плеча X хромосомы

(Хр22.2 и Хр22.3). SHOX ген кодирует специальный белок, выступающий как регулятор транскрипции. Снижение экспрессии SHOX гена может служить одной из причин многочисленных скелетных аномалий при данном синдроме (деформации Маделунга, микрогнатии, укорочения метакарпальных костей, вальгусной деформации высокого нёба).

Клиническая картина СШТ

Фенотипические проявления СШТ у детей разнообразны. Отмечаются различные частота и степень выраженности клинических признаков заболевания (табл. 2).

Таблица 2

Частота встречаемости внешних морфологических признаков и пороков развития внутренних органов при СШТ (по М. В. Ranke, 1989)

Клинический признак	Частота, %	Клинический признак	Частота, %
<i>Рост:</i> низкорослость при рождении; низкорослость после рождения	80–100	<i>Яичники:</i> дисгенезия гонад	80–100
<i>Шея:</i> короткая, широкая; низкий рост волос; крыловидные складки	60–79	<i>Грудная клетка:</i> бочкообразная форма; воронкообразная форма; гипертелоризм сосков	60–79
<i>Мочевыводящая система:</i> тазовая эктопия почки; односторонняя ренальная аплазия; подковообразная почка; аномалия почечных сосудов, мочеточников	60–79	<i>Кожа:</i> лимфатический отек кистей и стоп; пигментные невусы; гипертрихоз; дисплазия ногтей;	60–79
<i>Ротовая полость:</i> готическое нёбо; микрогнатия	60–79	изменение дерматоглифики; алопеция; витилиго	
<i>Костный скелет:</i> о-образное искривление рук (деформация локтевых суставов), голеней; укорочение 4-й и 5-й пястной или предплюсневой костей; сколиоз; остеопороз	40–59	<i>Сердечно-сосудистая система:</i> аортальный стеноз; аневризма/дилатация аорты; двустворчатый аортальный клапан; артериальная гипертензия	40–59
<i>Уши:</i> деформация ушных раковин; воспаление среднего уха; глухота; низкое расположение ушных раковин	40–59	<i>Глаза:</i> птоз; эпикант; миопия; косоглазие	20–39

Основными диагностическими критериями синдрома являются:

- низкорослость;
- дисгенезия гонад;
- наличие стигм дисморфогенеза.

Рассмотрим подробнее основные диагностические признаки данного синдрома такие, как низкорослость и дисгенезия гонад.

НИЗКОРОСЛОСТЬ

Типичными признаками заболевания являются умеренная внутриутробная задержка роста и массы тела ребенка (средние показатели при рождении массы 2800 г и роста 48,3 см). Характерна нормальная скорость роста до 3 лет с последующим постепенным замедлением скорости роста к 14 годам. Это приводит к уменьшению длины тела больного от нормальной ростовой перцентили в среднем на 20 см. Пубертатная фаза «вытягивания» пролонгирована с отсутствием или резким снижением скачка роста. Характерное для данного синдрома прогрессирующее отставание костного возраста способствует частичной компенсации ростовых значений и возможности продолжения роста больных до 18–20 лет. Рост взрослых с СШТ, не леченных гормоном роста, составляет 142,0–146,8 см.

На рисунках 1 и 2 представлены перцентильные кривые роста для здоровых девочек и девочек с СШТ (М. В. Ranke, 1989). На соматограммах видно, что верхняя граница показателей роста у больных с СШТ приближается к 3-й перцентили показателей роста здоровых девочек.

Влияние различных вариантов хромосомных нарушений на конечный рост при СШТ дискутабельно. Имеются данные о более благоприятном ростовом прогнозе у больных с кариотипом, имеющим изохромосому X(i) или мозаицизм 45X0/46XX.

Выявлена достоверная связь показателя конечного роста больных с их генетическим ростом (чем выше родители, тем лучше ростовой прогноз). Наибольшее значение при этом имеет рост матери, а не отца ребенка. Значительно влияет на показатель конечного роста и возможный спонтанный пубертат, способствующий ускорению костного созревания.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ КОНЕЧНОГО РОСТА

В настоящее время нет абсолютно точных методик прогнозирования конечного роста пациенток с СШТ. Наиболее распространенным является способ, при котором на соматограмме для больных с СШТ отмечается рост, и индивидуальная кривая пациентки продолжается соответственно найденной перцентили до ожидаемого конечного роста.

Кроме того, ориентировочно конечный рост больных с СШТ можно определить по следующей формуле:

Конечный рост больных с СШТ (см) = $(0,63 \times \text{генетический рост ребенка (см)} + 39,5 \text{ (см)})$.

ДИСГЕНЕЗИЯ ГОНАД

Одним из основных диагностических признаков СШТ, выявляемых у 80–100 % больных, является половой инфантилизм (первичный гипогонадизм) вследствие дисгенезии гонад.

В настоящее время установлено, что существуют определенные локусы X хромосомы, ответственные за нормальную дифференцировку и формирование яичников (p11.1-11.3 b q1.2-2.1). Структурные аномалии, повреждающие эти области, приводят к двусторонней гонадной дисгенезии.

У плода с СШТ до 14–16-й недели гестации не отмечается нарушений в развитии яичников. Во 2-й половине беременности на стадии формирования ооцитов герментативные клетки быстро дегенерируют. Ооциты прогрессивно атрезируются, яичники превращаются в фиброзные тяжи с формированием streak-гонад.

Таким образом, аналогичный физиологический процесс потери ооцитов, продолжающийся у здоровой женщины в течение нескольких десятилетий, резко прогрессирует у девочек с СШТ уже при рождении и в большинстве случаев полностью завершается к 1-му году жизни.

В 5–10 % случаев у больных может сохраняться овариальная функция, проявлением которой является спонтанное начало полового развития с увеличением молочных желез. Самостоятельный пубертат наблюдается преимущественно при мозаичных формах синдрома, и, как правило, является неполным и незавершенным. В литературе описаны редкие случаи беременности и родов у женщин с СШТ не только с мозаичным кариотипом (45X0/46XX), но и с полной моносомией (сообщается о 40 женщинах, имевших 100 самостоятельных беременностей, из которых 68 закончились рождением здоровых детей).

Больные с мозаицизмом 45X0/46XY или аномалиями Y хромосомы имеют повышенный риск малигнизации дисгенетичных гонад с развитием гонадобластомы.

У девочек с СШТ внутренние (матка и влагалище) и наружные половые органы сформированы правильно. Из-за отсутствия или недостатка гормональной стимуляции они гипоплазированы и остаются инфантильными. Может отмечаться относительная гиперплазия клитора. Молочные железы не увеличены. Вторичное оволосение (подмышечное и лобковое) развивается самостоятельно к 12–13 годам, менее выражено, чем у здоровых девочек.

Гормональный статус больных с СШТ

СОМАТОТРОПНАЯ ФУНКЦИЯ

У большинства пациенток с СШТ исследования стимулированной соматотропной функции при проведении фармакологических проб выявили адекватный максимальный выброс ГР. Спонтанная суточная или ночная секреция ГР была снижена у больных пубертатного возраста по сравнению со здоровыми сверстницами, что связано с недостаточным уровнем эндогенных эстрогенов, и хорошо компенсировалась при начале заместительной терапии женскими половыми гормонами.

Концентрации ИФР-1, необходимого для реализации периферического ростового эффекта ГР, соответствовали 3-й перцентили для возрастной нормы или были снижены.

ГОНАДОТРОПНАЯ ФУНКЦИЯ

Наличие первичной яичниковой недостаточности при СШТ изменяет отрицательную взаимосвязь между гипоталамо-гипофизарной и гонадной системами. Повышенные уровни гонадотропных гормонов (ЛГ и ФСГ) с 1-х недель жизни девочек с данным заболеванием сохраняются до 2-летнего возраста. С 3 до 7 лет отмечаются нормальные базальные концентрации ЛГ и ФСГ, что обусловлено активацией механизма, подавляющего импульсную секрецию гонадолиберина независимо от уровня эстрогенов. После 8 лет базальные уровни гонадотропных гормонов вновь повышаются и возрастают в пубертатный период в 10–20 раз. Заместительная терапия женскими половыми гормонами незначительно снижает уровни гонадотропных гормонов у девочек с СШТ.

В редких случаях у больных сохраняется нормальная или незначительно сниженная функция яичников. Спонтанный пубертат не является полным и не приводит к длительному нормальному функционированию гонад. У таких пациентов уровни гонадотропных гормонов могут соответствовать возрастной норме или быть субнормальными.

ТИРОИДНАЯ ФУНКЦИЯ

СШТ часто сочетается с эндокринопатиями, в частности с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы такими, как тиреоидит Хашимото, гипотиреоз, гипертиреоз. Антитела к микросомальной фракции или тиреоидной пероксидазе находят у 60 % детей с СШТ, однако клинические изменения функции щитовидной железы встречаются значительно реже (гипотиреоз в 4–10 % случаев).

Описаны часто наблюдающиеся сочетания аутоиммунных поражений щитовидной железы с изохромосомой длинного плеча X хромосомы i (Xq), что свидетельствует о повышенном риске развития аутоиммунных тиреопатий у пациентов со структурными aberrациями.

УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН

Исследование углеводного обмена у больных СШТ является актуальным в связи с терапией высокими дозами ГР. Имеющиеся данные об увеличении частоты сахарного диабета 2-го типа у женщин с СШТ являются противоречивыми. Описанные случаи сочетались с выраженным ожирением или наследственной предрасположенностью у данных больных. Следует помнить, что для СШТ характерен более высокий риск развития инсулинорезистентности и ожирения, что является фактором риска развития сахарного диабета.

Диагностика СШТ

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

В большинстве случаев пренатальное выявление СШТ является случайной находкой при проведении амниоцентеза, когда определение кариотипа плода проводится по другим причинам. Наиболее частая из причин — возраст матери — не связана с повышенным риском возникновения данного синдрома. Существуют характерные ультразвуковые признаки, которые ассоциируются с СШТ. К ним относятся: кистозная гигрома, коарктация аорты и/или дефекты левых отделов сердца, брахицефалия, почечные аномалии, многоводие, маловодие, внутриутробная задержка роста. Наличие гормональных нарушений матери при проведении скрининга по трем или четырем показателям (α -фетопротеин, хорионический гонадотропин человека, ингибин А, несвязанный эстриол) также может указывать на высокую вероятность СШТ у плода.

Но единственным достоверным критерием пренатальной диагностики заболевания является исследование кариотипа плода. Более того, для подтверждения пренатально установленного диагноза необходимо проведение повторного кариотипирования после рождения ребенка.

У плодов с кариотипом 45X0 отмечается высокая частота спонтанных абортов на ранних сроках беременности, только около 1 % эмбрионов с кариотипом 45X0 достигают стадии зрелого плода, 10 % невынашиваемости беременности связаны с 45X0 моносомией. Тем не менее, наличие полной моносомии и характерных признаков при ультразвуковом исследовании (кистозной гигромы, лимфатического отека и др.) не исключает рождение жизнеспособного новорожденного. При наиболее часто встречающихся формах мозаицизма (45X0/46XX, 45X0/46XXiq) клинические признаки синдрома могут отсутствовать. Степень мозаицизма не определяется пренатально, что делает практически невозможным прогнозирование фенотипа будущего ребенка, в том числе выраженность низкорослости, гипогонадизма и отсутствие фертильности. Поэтому при проведении прена-

тального генетического консультирования существенным является рассмотрение возможности расхождения между цитогенетическими нарушениями и характером клинических проявлений.

ПОСТНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Количественные нарушения кариотипа выявляются при хромосомном анализе культуры периферических лимфоцитов крови ребенка. Для исключения мозаичных вариантов синдрома необходимо исследовать достаточное количество клеток крови. Как правило, определение кариотипа с использованием периферической крови является адекватным для цитологического подтверждения диагноза СШТ.

Но для комплексного изучения аномалий половых хромосом при выраженных фенотипических проявлениях синдрома и отсутствии нарушений при кариотипировании в лимфоцитах дополнительно применяется культивирование фибробластов кожи или других органов (гонадных тканей).

Проявления вирилизации ребенка при СШТ или наличие хромосомных фрагментов половой хромосомы (X или Y) при кариотипировании служат прямыми показаниями для исследования с целью выявления генетического материала Y хромосомы. Применяются методы ДНК гибридизации или флуоресцентной гибридизации *in situ* с изучением Y центромеры в различных тканях.

Важным является определение SR_Y (sex-determining region Y) гена, связанного с дифференцировкой гонад по мужскому типу. Но его выявление не служит достоверным критерием потенциального формирования гонадобластомы у больных с СШТ. Поэтому проведение рутинного скрининга на SR_Y ген среди пациентов с данным диагнозом нецелесообразно.

Хотя по современным представлениям, наличие Y хромосомы может являться причиной развития гонадобластомы в 7–10 % случаев заболевания, превентивная гонадэктомия остается терапией выбора для исключения возможной малигнизации гонад.

Показаниями для проведения кариотипирования ребенка при подозрении на СШТ являются не только низкорослость и задержка полового развития, но и ряд клинических симптомов, представленных в таблице 3.

Таблица 3

Показания к проведению постнатального кариотипирования

Возрастной период	Показания
Неонатальный период	– лимфатический отек стоп и кистей; – внутриутробная задержка развития; – стигмы дисэмбриогенеза (низкий рост волос, крыловидные складки, готическое небо, деформация и/или низкое расположение ушных раковин и др.); – врожденные пороки развития левого сердца, коарктация аорты
Препубертатный период	– стигмы дисэмбриогенеза; – низкорослость (рост < 3-й перцентили или –2 сигмальных откло-

	нения соматограммы) со снижением скорости роста (скорость роста < 10-й перцентили для возраста); – врожденные пороки развития сердечно-сосудистой и других систем, характерные для СШТ
Пубертатный период	– стигмы дисэмбриогенеза; – низкорослость неясного генеза; – отсутствие телархе в 13 лет, первичная или вторичная аменорея с повышенным уровнем ФСГ, отсутствие визуализации яичников и недоразвитие матки по данным УЗИ

Дифференциальный диагноз

Многие клинические проявления СШТ встречаются при других заболеваниях. Только полная оценка клинической картины с последующим цитогенетическим подтверждением помогает правильно установить диагноз этого синдрома.

Существует генетическое заболевание, сходное фенотипически с СШТ, — синдром Нунан (табл. 4).

Таблица 4

Дифференциально-диагностические отличия СШТ и синдрома Нунан

Признак	СШТ	Синдром Нунан
Фенотип	Типичный для СШТ	Похож на СШТ
Пороки сердца	Пороки левых отделов, стеноз аорты	Пороки правых отделов, стеноз легочной артерии
Умственное развитие	Обычно нормальное	Задержка у 25–50 % больных
Рост при рождении	Снижен	Нормальный
Конечный рост	Снижен	Снижен в 50 % случаев
Гонады	Дисгенезия гонад	Обычно нормальные
Пол	Женский	Мужской или женский
Кариотип	Изменен	Нормальный
Тип наследования	Нет	Неизвестный доминантный тип

Синдром Нунан

Частота встречаемости 1 случай на 8000 новорожденных детей. Тип наследования предположительно аутосомно-доминантный. Синдром может встречаться спорадически и быть обусловлен экспрессией патологического гена, локализованного на длинном плече 12-й хромосомы.

Характерен фенотип СШТ. Нет нарушения структуры и числа половых хромосом (нормальный кариотип).

Низкорослость является типичным признаком синдрома Нунан. Конечный рост мальчиков составляет 160,0–162,0 см, девочек — 150,0–152,0 см. Секреция ГР (спонтанная и стимулированная) не нарушена. Лечение ре-

комбинантными препаратами ГР значительно улучшает ростовой прогноз больных.

Характерными признаками у мальчиков являются крипторхизм, микропенис, гипоплазия яичек. В пубертатном возрасте формируется первичный гипогонадизм, фертильность у мужчин снижена. Половая и репродуктивная функции у женщин страдает незначительно, отмечается позднее менархе.

Более 80 % соматических изменений составляют пороки правых отделов сердца. Задержку умственного развития имеют 25–50 % больных.

Обследование больных с СШТ

АНАМНЕЗ

При сборе анамнеза уточняются особенности течения беременности и родов, срок гестации, рост и масса тела ребенка при рождении, окружность головы, состояние по шкале Апгар (в баллах), перенесенные заболевания и оперативные вмешательства, наследственные заболевания. Выясняется рост родителей с расчетом генетического роста ребенка (в сантиметрах и SDS).

$$\text{Расчет генетического роста для девочек (см)} = \frac{\text{рост отца (см)} + \text{рост матери (см)}}{2} - 6,5 \text{ (см)} \text{ (по J. M. Tanner, 1986).}$$

$$\text{Расчет генетического роста для девочек (SDS)} = \frac{\text{генетический рост (см)} - 162,2 \text{ (см)}}{6,00 \text{ (см)}} \text{ (по J. M. Tanner, 1986).}$$

КЛИНИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

1. *Общий осмотр с определением наличия стигм дисэмбриогенеза* (табл. 2).

2. *Антропометрические измерения.*

Стандартное антропометрическое обследование ребенка включает: измерение роста (до 2-летнего возраста — длины тела лежа), массы тела, окружности головы. Полученные результаты оценивают с использованием как стандартных соматограмм для здоровых детей, так и кривых роста и массы тела для больных с СШТ (рис. 1). Определяют скорость роста больного (см/год) (рис. 2). На рисунках 1 и 2 заштрихованная площадь соответствует стандартной соматограмме для здоровых девочек.

Рассчитывают стандартное отклонение роста ребенка (SDS) от средних показателей для нормальной популяции. SDS роста ребенка может

применяться в качестве прогностического критерия окончательного роста больного.

$$\text{Расчет SDS} = \frac{\text{рост ребенка (см)} - \text{средний должствующий рост для данного возраста (см)}}{\text{среднее отклонение (SD)}}$$

Для каждого больного создается индивидуальная кривая роста с использованием специальных кривых роста для СШТ.

3. Определение костного возраста.

Костный возраст ребенка определяют на основании анализа рентгенограммы левой кисти и запястья по методу W. W. Greulich и S. I. Pyle (1963) или J. M. Tanner (1965) с использованием индексных таблиц для расчета прогнозируемого роста. У больных с СШТ разница между хронологическим и костным возрастом составляет 1–2 года. Рассчитывают и сравнива-

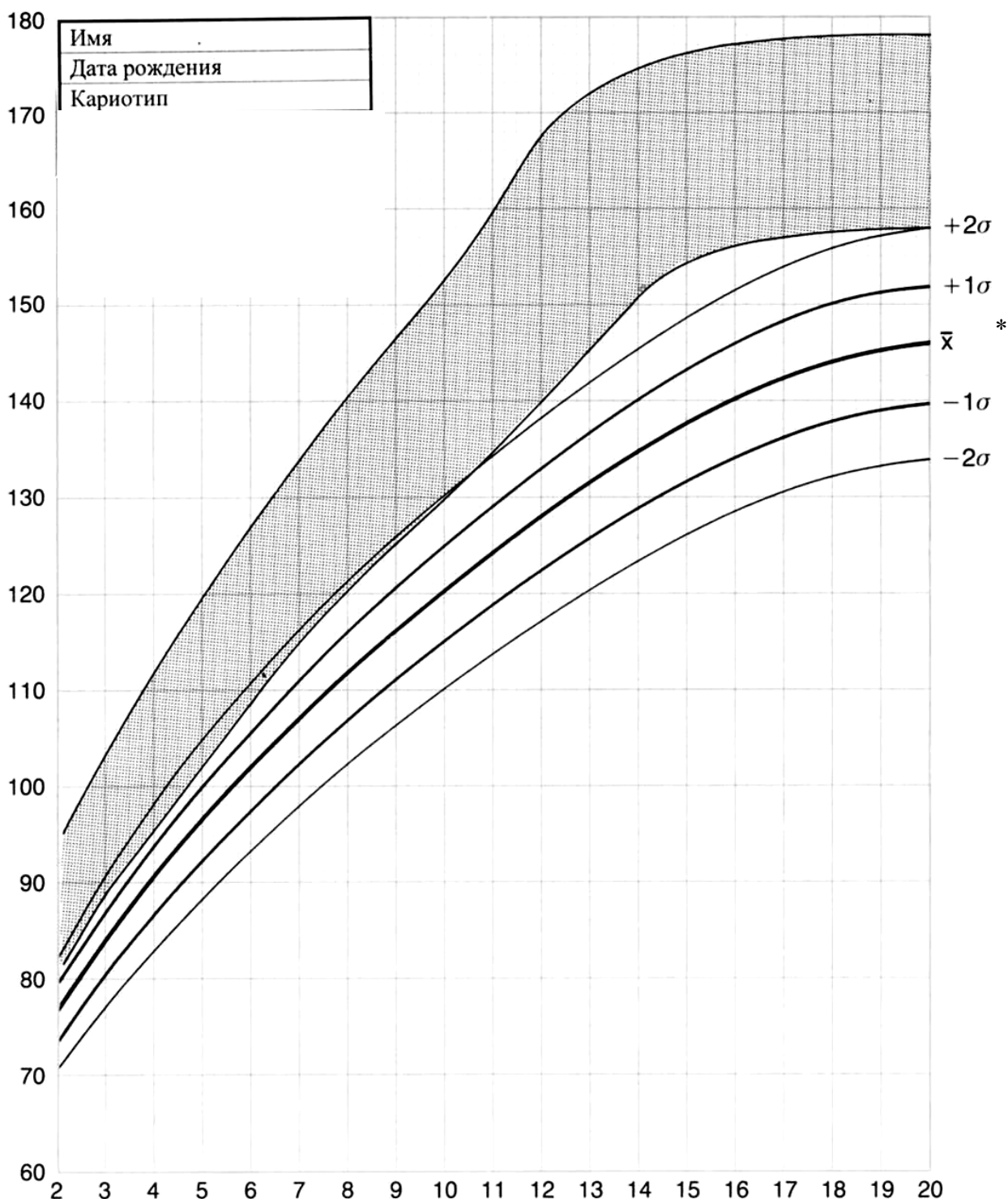


Рис. 1. Соматограмма: синдром Шерешевского–Тернера (см)

Примечание: * соответствует 3-й перцентили роста здоровых девочек.

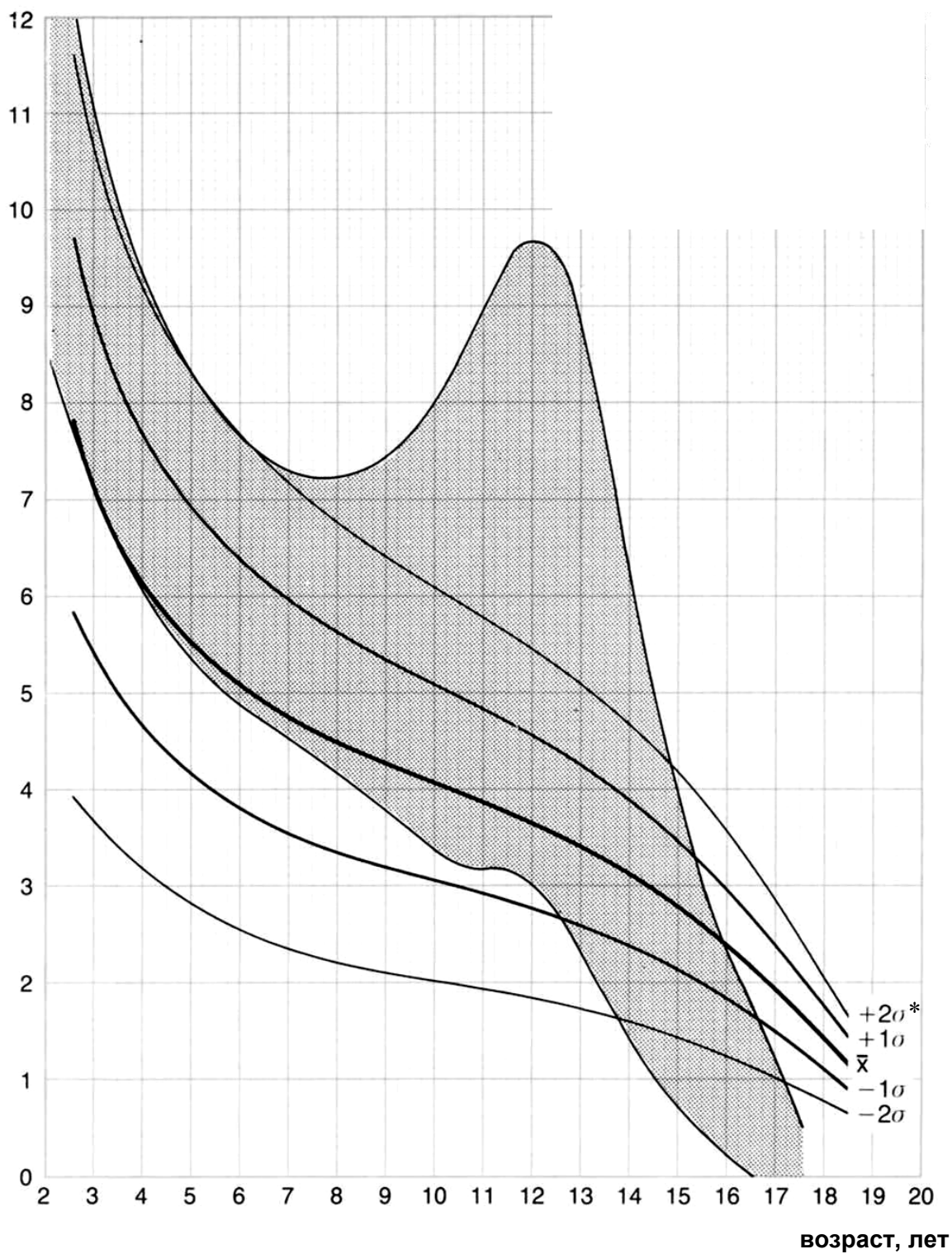


Рис. 2. Кривая скорости роста: синдром Шерешевского–Тернера

Примечание: * соответствует 3-й перцентили роста здоровых девочек.

4. Рентгенологическое исследование костей скелета.

Рентгенологическое исследование костной системы проводят только в случае наличия клинических симптомов нарушения формирования скелета (врожденной дисплазии тазобедренного сустава, сколиоза др.).

5. Исследование сердечно-сосудистой системы.

При каждом врачебном осмотре проводят измерение АД на обеих руках со сравнением полученных результатов со средними значениями АД для здоровых сверстников. При первичном обращении для исключения стеноза аорты определяют АД на ногах ребенка. При повышении АД проводится суточное мониторирование давления.

ЭКГ выполняют при первом врачебном осмотре и перед началом терапии ГР. ЭхоКГ проводят при постановке диагноза заболевания с последующим динамическим наблюдением (по показаниям).

6. Исследование мочевыводящей системы.

При первичном посещении осуществляют исследование общего анализа мочи, ультразвуковую диагностику мочевыводящей системы для исключения аномалий развития (удвоение, дистопия, подковообразная почка и т. д.).

7. Исследование половой системы.

Степень полового развития больного определяется по J. M. Tanner (1986). При осмотре наружных половых органов обращают внимание на линию роста волос, строение клитора, размеры больших и малых половых губ. Оценивают цвет слизистой входа во влагалище и характер выделений из половых путей.

Гинекологическое исследование с осмотром шейки матки в детских влагалищных зеркалах не является принудительным при установлении диагноза и при начале лечения низкими дозами эстрогенов. Его проводят при переводе больных на заместительную сочетанную эстроген-гестагенную терапию.

Ультразвуковое обследование органов малого таза дает возможность определить локализацию матки и яичников у девочек, установить их размеры, степень зрелости, уточнить состояние эндометрия.

Ультразвуковое обследование органов малого таза проводят:

- при первичной диагностике заболевания;
- при контроле эффективности проводимой заместительной терапии эстрогенами с определением динамики увеличения размеров матки и сравнением с нормальными значениями размеров для данного хронологического возраста.

Гормональная диагностика с исследованием базальных уровней эстрадиола, ЛГ, ФСГ у больных с СШТ имеет ограниченное значение. Повышенные концентрации гонадотропных гормонов, особенно ФСГ, указывают на имеющуюся дисгенезию гонад. Показатели гормонального статуса отражают не количественный, а качественный размер остаточной гонадной функции больных.

При заместительной терапии эстрогенами (гестагенами) определение концентраций гонадотропных гормонов не имеет клинического значения. Для контроля адекватности проводимого лечения и подбора заместительной дозы препарата измеряют только уровень эстрогенов крови.

8. Сенсорная система.

Офтальмологическое исследование проводится однократно после установления диагноза. Определяют остроту зрения (исключение гиперметропии, амблиопии).

Консультация отоларинголога выполняется при первичном обращении для исключения транзиторных или перманентных вторичных нарушений слуха. Нарушение речи может отмечаться при отсутствии патологии слуха (носовой или высокий оттенок голоса) и связано с особенностями строения речевого аппарата (готическое нёбо).

9. Оценка психосоциального развития (психолог, психоневролог по показаниям).

У больных с СШТ уровень интеллектуального развития варьирует так же, как и в целом в популяции. Только у пациенток с кольцевой X-хромосомой может отмечаться умственная отсталость. Возможно наличие специфических психологических проблем (трудности в абстрактном мышлении, нарушение концентрации внимания, психический инфантилизм, эйфорический фон настроения, высокая встречаемость нервной анорексии).

10. Опорно-двигательный аппарат.

По показаниям проводят консультацию ортопеда для исключения заболеваний позвоночника, врожденной дисплазии тазобедренного сустава и др.

Для исключения наличия остеопении и остеопороза рекомендовано определение у подростков сывороточных уровней кальция общего и ионизированного, фосфора, маркеров костной резорбции и костеобразования, исследование плотности костной ткани (денситометрия).

11. Эндокринная система.

Исследование соматотропной функции. Гормональная диагностика дефицита РГ проводится только больным, рост которых ниже 3-й перцентили для девочек с СШТ.

Для исключения соматотропной недостаточности у больных до начала терапии препаратами ГР определяют уровни ИФР-1, ИФРСБ-3, проводят 2 стандартных стимуляционных теста (с инсулином, аргинином, клонидином и др.).

Соматотропная недостаточность диагностируется, если максимальный уровень выброса ГР на фоне стимуляции менее 10 нг/мл в 2 проведенных стимуляционных пробах.

Исследование тироидного статуса. Учитывая частое сочетание СШТ с аутоиммунным тироидитом со сниженной функцией щитовидной железы исследуют уровни ТТГ, свободной фракции T_4 , титры антител к тироидной пероксидазе, проводят ультразвуковое исследование щитовидной железы. В допубертатном возрасте кратность обследования тироидного статуса определяется по показаниям, в подростковом возрасте проводится не реже 1 раза в год.

Исследование углеводного обмена. Для исключения нарушений углеводного обмена у больных с СШТ проводят пероральный глюкозотолерантный тест (ГТТ) или в/в ГТТ по стандартной методике не реже 1 раза в год. У больных с высоким риском развития сахарного диабета 1-го типа (наличие родственников 1-й степени родства с диабетом 1-го типа, положительные антитела к инсулину и островковым клеткам) необходимо принимать во внимание побочное диабетогенное действие препаратов применяемых для заместительной терапии (половые гормоны, ГР).

Исследование липидного обмена. Исследование показателей общего холестерина, триглицеридов, липидограммы с определением индекса атерогенности проводят подросткам при заместительной терапии эстроген-гестагенными препаратами не реже 1 раза в год.

Диспансерное наблюдение больных с СШТ

Диспансерное наблюдение детей с СШТ осуществляется на базе областного (городского) эндокринологического диспансера эндокринологами-педиатрами.

Частота наблюдения больных без проведения терапии 1 раз в 6 месяцев, при терапии препаратами ГР, оксандролоном и/или эстрогенами (эстрогенами/гестагенами) — 1 раз в 3 месяца.

Обязательный объем диагностических мероприятий включает: антропометрию; измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и АД; осмотр окулиста (глазное дно), невропатолога, гинеколога-эндокринолога; выполнение рентгенограммы левой кисти и запястья (костный возраст); ЭКГ; УЗИ почек, органов малого таза, щитовидной железы, сердца; проведение глюкозотолерантного теста, биохимического анализа крови (общий холестерин, триглицериды, липидограмма, кальций, фосфор), гормонального анализа (ТТГ, T_4 свободный, титр антител к тироидной пероксидазе), эстрадиол (при заместительной терапии эстрогенами)) (табл. 5).

Объем диагностических обследований больных с СШТ

Проводимые обследования		Первичный осмотр	Ежегодный осмотр без проведения терапии	До начала терапии рекомбинантным ГР, эстрогенами	При проведении терапии рекомбинантным ГР, эстрогенами
Клинический осмотр		+	+ (1 раз в 6 месяцев)	+	+ (1 раз в 3 месяцев)
Стигмы дисэмбриогенеза		+	+	+	+
Сердечно-сосудистая система	ЧСС, АД	+	+ (1 раз в 6 месяцев)	+	+ (1 раз в 3 месяцев)
	ЭКГ	+	+ (1 раз в год)	+	ПП
	УЗИ сердца	+	ПП	+	ПП
Антропометрия		+	+ (1 раз в 6 месяцев)	+	+ (1 раз в 3 месяцев)
Неврологическое исследование		+	+ (1 раз в год)	+	+ (1 раз в год)
Офтальмологическое исследование		+	+ (1 раз в год)	ПП	+ (1 раз в год)
Ортопедическое исследование		+	ПП	ПП	ПП
Осмотр дерматолога		+	ПП	ПП	ПП
ЛОР-исследование	отоскопия	+	+ (1 раз в год)	+	+ (1 раз в год)
	аудиометрия	+	ПП	+	ПП
Консультация психолога/психоневролога		+	+	ПП	ПП
Рутинные лабораторные исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи)		+	+ (1 раз в год)	+	+ (1 раз в год)
Рентгенограмма левой кисти и запястья		+	ПП	+	+ (1 раз в год)
УЗИ	почек	+	ПП	ПП	ПП
	органов малого таза	+	ПП	+	+ (1 раз в год)
	щитовидной железы	+	+ (1 раз в год)	ПП	+ (1 раз в год)
Гормональные исследования	ТТГ, Т ₄ свободный	+	+ (1 раз в год)	+	+ (1 раз в год)
	ЛГ, ФСГ, Е ₂	ПП	ПП	+	+ (1 раз в 6 месяцев)
	антитела к ГР		ПП	+	ПП
	антитела к тиреоидной пероксидазе		+ (1 раз в год)	+	+ (1 раз в год)
	антитела к островковым клеткам поджелудочной железы		ПП	+	ПП

Проводимые обследования		Первичный осмотр	Ежегодный осмотр без проведения терапии	До начала терапии рекомбинантным ГР, эстрогенами	При проведении терапии рекомбинантным ГР, эстрогенами
Эндокринологические функциональные тесты	ГР-стимуляционные	ПП		+	
	ГТТ	+	+ (1 раз в год)	+	+ (1 раз в год)
	другие	ПП	ПП	ПП	ПП

Примечание: + — обязательное проведение исследования; ПП — проведение исследования по показаниям.

Лечение больных с СШТ

ПРЕПАРАТЫ ГР

Применение препаратов генноинженерного ГР у больных с СШТ, за исключением редких случаев сочетания с соматотропной недостаточностью, не является заместительной терапией. В пубертатном возрасте у девочек с данным синдромом из-за дисгенезии гонад отмечается снижение спонтанной секреции ГР по сравнению с уровнем здоровых сверстниц. Развивается относительный дефицит ГР. По данным литературы, терапия препаратами ГР с целью достижения пубертатных концентраций данного гормона имеет достоверный эффект на ускорение роста больных с СШТ при отсутствии характерной для пубертата прогрессии оссификации.

Показанием для начала терапии препаратами ГР является рост ребенка ниже 3-й перцентили соматограммы для здоровых сверстников.

Начальная доза ГР у детей препубертатного возраста (меньше 9–11 лет) — 0,15 МЕ/кг/сут (1 МЕ/кг/нед.) или 0,05 мг/кг/сут (0,33 мг/кг/нед.). У более старших детей (11–14 лет), особенно в комбинации с эстрогенами, ежедневная доза ГР увеличивается до 1,5 МЕ/кг/нед. или 0,46 мг/кг/нед. Наиболее эффективным режимом терапии ГР больных СШТ считается его ежедневное подкожное введение в вечернее время (в 20.00–22.00 перед сном).

Индивидуальный ответ на лечение ГР может быть различным и предсказать его по результатам проведенных стимуляционных тестов не представляется возможным. Конечный рост больных с СШТ при поздно начатой терапии ГР значительно меньше. Это подчеркивает актуальность ранней диагностики заболевания и своевременности назначения соматотропного гормона пациентам с данным синдромом.

После достижения костного возраста 14 лет скорость роста больных резко снижается (до 2 см/год на фоне лечения соматотропным гормоном), что является основанием для прекращения терапии препаратами ГР. В настоящее время рост 150 см является достижимой целью для большинства девочек с СШТ.

АНАБОЛИЧЕСКИЕ СТЕРОИДЫ

Анаболический стероид нового поколения (неароматизированный андроген — оксандролон) имеет минимальные побочные действия. Основной механизм его действия заключается в непосредственном влиянии на рост хрящевой ткани, не вмешиваясь в систему ГР–ИФР–1.

Сочетанное применение ГР и оксандролон у больных с СШТ усиливает ростовой скачок со снижением продолжительности терапии по сравнению с изолированным использованием ГР (табл. 6).

Таблица 6

Сравнение окончательного роста больных СШТ при применении разных схем терапии

Схема терапии (количество больных)	Окончательный рост больных, см	Прибавка роста, см	Продолжительность лечения, лет
<i>U.S. study (Genentech)</i>			
ГР (n = 17)	150,4 ± 5,5	8,4 ± 4,5	7,6 ± 2,2
ГР + оксандролон (n = 43)	152,1 ± 5,9	10,3 ± 4,5	6,1 ± 1,9
<i>U.S. study (NCGS)</i>			
ГР (n = 622)	148,3 ± 5,6	6,4 ± 4,9	3,7 ± 1,9
Контроль (n = 25)	144,2 ± 6,0	лечения не получали	

Одновременное применение комбинации ГР и оксандролон рекомендуется у детей 9–11 лет с выраженной низкорослостью (рост ниже 50-й перцентили для больных с СШТ), не получавших ранее лечение ГР.

Начальная доза оксандролон составляет 0,05 мг/кг/сутки. При снижении скорости роста (обычно после 12 месяцев лечения на фоне ежемесячного измерения роста) доза стероидного препарата увеличивается до 0,075–0,1 мг/кг/сутки для индуцирования второго ростового скачка. После чего лечение оксандролоном прекращается и начинается заместительная терапия эстрогенами.

Не рекомендуется применение оксандролон при костном возрасте ребенка до 7 лет или хронологическом возрасте менее 8 лет. У больных получающих лечение этим препаратом, проводят мониторинг скорости роста, степени вирилизации, выполняют ГТТ.

Влияние комбинации ГР, оксандролон и эстрогенов на улучшение окончательного роста дискутабельно. Комбинация оксандролон и эстрогенов из-за вероятности непропорциональной оссификации в педиатрической эндокринологии не применяется.

ЭСТРОГЕНЫ

До начала терапии эстрогенами необходимо определение уровней гонадотропных гормонов для исключения возможного спонтанного пубертата. При нормальных возрастных показателях ЛГ и ФСГ проводят ультразвуковое исследование органов малого таза с определением гонадного статуса.

Эстрогенотерапию начинают после определения индивидуальных приоритетов больной и/или ее родителей. Если улучшение ростового прогноза является наиболее важной целью, то женские половые гормоны применяют не ранее костного возраста 12 лет, до достижения девочкой максимального роста.

В соответствии с принятыми на 5-м Международном симпозиуме по синдрому Тернера (Милан, 2000) рекомендациями по диагностике и лечению СШТ терапию эстрогенами начинают при хронологическом возрасте 15 лет; желательно после 1–2 и более лет лечения ГР, когда достигнут рост, близкий к конечному.

Для инициации полового развития используются низкие дозы эстрогенов (1/6–1/8 взрослой суточной дозы) с увеличением дозы препарата через 3–6 месяцев. Через 12–18 месяцев монотерапии эстрогенами переходят к циклической эстроген-гестагенной терапии.

Дозировка эстрогенных препаратов:

1. Первые 6–12 месяцев терапии:
 - препараты эстрадиола валериата (прогинова), 17-β эстрадиола (эстрофен) перорально 0,017 мг/кг ежедневно (3 недели лечения, 1 неделя перерыв);
 - конъюгированные эстрогены (премарин) перорально 0,01 мг/кг ежедневно (3 недели лечения, 1 неделя перерыв);
 - препараты этинил эстрадиола (микрофоллин) перорально 0,05 мкг/кг (3 недели лечения, 1 неделя перерыв).
2. На втором году лечения, или при достижении стадии полового развития 4 по Таннеру и/или увеличении объема матки более 10 мл рекомендуется увеличение дозы эстрогенов:
 - препараты эстрадиола валериата перорально 0,034 мг/кг ежедневно (3 недели лечения, 1 неделя перерыв);
 - конъюгированные эстрогены (премарин) перорально 0,02 мг/кг ежедневно (3 недели лечения, 1 неделя перерыв);
 - препараты этинил эстрадиола (микрофоллин) перорально 0,1 мкг/кг (3 недели лечения, 1 неделя перерыв) с переходом на циклическую заместительную терапию эстроген-прогестагенами препаратами (дивина, цикло-прогенова, трисеквенс).

ТИРОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Применение тироидных гомонов (левотироксин) в дозе 1–2 мкг/кг/сут рекомендуется при сниженной функции щитовидной железы под контролем анализа на ТТГ, Т₄ свободный.

Литература

1. Дедов, И. И. Соматотропная недостаточность / И. И. Дедов, А. Н. Тюльпаков, В. А. Петеркова. М.: ИндексПринт. 1998. С. 132–133, 206–208.
2. Синдром Шерешевского–Тернера (патогенез, клиника, диагностика, лечение) / И. И. Дедов [и др.]. М.: Фармация. 2002. С. 47.
3. *Recommendations for the Diagnosis and Management of Turner Syndrome* / P. Saenger [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. № 7. P. 3061–3069.
4. *Sperling, M. A. Pediatric Endocrinology* / M. A. Sperling. New York: Alan R. Liss, 2002. P. 519–564.
5. *Ranke, M. B. Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents* / M. B. Ranke. Leipzig Heidelberg. 1996. 448 p.
6. *Cameron, N. The methods of auxological anthropometry* / N. Cameron ; in F. Falkner, J. M. Tanner // *Human Growth*. Vol. 2. Postnatal Growth, Neurobiology, 2nd ed. New York, Plenum. 1986. P. 35–90.
7. *Tanner, J. M. Normal growth and techniques of growth assessment* / J. M. Tanner // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986. № 15. P. 411.
8. *Greulich, W. W. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist* / W. W. Greulich, S. I. Pyle. 2nd ed. Stanford, CA, Stanford University Press. 1959.
9. *Assessment of Skeletal maturity and Prediction of Adult Height (TW2 Method)* / J. M. Tanner [et al.]. New York, Academic. 1975.
10. *Growth hormone therapy of Turner's syndrome: Beneficial effect on adult height* / R. G. Rosenfeld [et al.] // *J. Pediatr.* 1998. P. 132–139.
11. *Growth hormone treatment of girls with Turner syndrome: The National Cooperative Growth Study Experience* / L. Plotnick [et al.] // *Pediatrics*. 1998. P. 102–479.

Оглавление

Список сокращений.....	3
Этиология (<i>А. В. Сукало</i>).....	4
Клиническая картина СШТ (<i>А. В. Солнцева</i>).....	5
Гормональный статус больных с СШТ (<i>А. В. Солнцева</i>).....	7
Диагностика СШТ (<i>А. В. Солнцева</i>).....	9
Дифференциальный диагноз (<i>А. В. Сукало, А. В. Солнцева</i>).....	11
Обследование больных с СШТ (<i>А. В. Солнцева</i>).....	12
Диспансерное наблюдение больных с СШТ (<i>А. В. Сукало, А. В. Солнцева</i>).....	17
Лечение больных с СШТ (<i>А. В. Солнцева</i>).....	19
Литература.....	22

Учебное издание

Солнцева Анжелика Викторовна
Сукало Александр Васильевич

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
СИНДРОМА ШЕРЕШЕВСКОГО–ТЕРНЕРА
У ДЕТЕЙ**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск А. В. Солнцева
Редактор О. В. Иванова
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 01.03.07. Формат 60×84/16. Бумага писчая «КюмЛюкс».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 0,97. Тираж 130 экз. Заказ 254.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусский государственный медицинский университет.

ЛИ № 02330/0133420 от 14.10.2004; ЛП № 02330/0131503 от 27.08.2004.

220030, г. Минск, Ленинградская, 6.