

А. В. СОЛНЦЕВА, Н. А. ПЕСКОВАЯ

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА
ШЕРЕШЕВСКОГО–ТЕРНЕРА У ДЕТЕЙ**

Минск БГМУ 2023

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ДЕТСКОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ, КЛИНИЧЕСКОЙ ГЕНЕТИКИ И ИММУНОЛОГИИ

А. В. СОЛНЦЕВА, Н. А. ПЕСКОВАЯ

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ШЕРЕШЕВСКОГО–ТЕРНЕРА У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2023

УДК [575:616-053.2-007-053.1]-07-08(075.8)
ББК 54.1+57.3я73
С60

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия 17.05.2023 г., протокол № 5

Рецензенты: д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии Белорусского государственного медицинского университета Т. В. Мохорт; 2-я каф. детских болезней Гродненского государственного медицинского университета

Солнцева, А. В.

С60 Диагностика и лечение синдрома Шерешевского–Тернера у детей : учебно-методическое пособие / А. В. Солнцева, Н. А. Песковая. – Минск : БГМУ, 2023. – 27 с.

ISBN 978-985-21-1391-5.

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

Предназначено для студентов педиатрического факультета по дисциплине «Педиатрия», может быть использовано врачами-интернами.

УДК [575:616-053.2-007-053.1]-07-08(075.8)
ББК 54.1+57.3я73

ISBN 978-985-21-1391-5

© Солнцева А. В., Песковая Н. А., 2023
© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2023

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД — артериальное давление

ГР — гормон роста

ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста-1

ЛГ — лютеинизирующий гормон

МПК — минеральная плотность костной ткани

ПГС — преимплантационный генетический скрининг

ПЦР — полимеразная цепная реакция

СШТ — синдром Шерешевского–Тернера

УЗИ — ультразвуковое исследование

ФСГ — фолликулостимулирующий гормон

ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение

SDS — standart deviation score (коэффициент стандартного отклонения)

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Темы занятий: «Нарушение роста у детей», «Половое развитие у детей».

Общее время занятий: 12 ч.

Будущему врачу необходимо знать клинические особенности заболевания, сопровождающегося выраженным изменением функции половых желез и низкорослостью с относительной соматотропной недостаточностью, т. к. ранняя диагностика синдрома, проведение адекватного лабораторного и инструментального мониторинга в повседневной клинической практике, совершенствование схем лечения, своевременное назначение заместительной терапии при относительной недостаточности ГР и первичном гипогонадизме у детей с СШТ улучшают ростовой прогноз, обеспечивают нормальное половое созревание, улучшают качество жизни.

Цель занятия: научиться диагностировать СШТ в разные возрастные периоды, проводить обследования, лечение, реабилитацию пациентов.

Задачи занятия:

1. Изучить:

- этиологию, патогенез, клиническую картину заболевания, сопровождающегося гормональными и метаболическими нарушениями;
- методику клинической и лабораторной оценки низкорослости, гипогонадизма у детей.

2. Научиться:

- оценивать внешние морфологические признаки заболевания;
- анализировать и интерпретировать биохимические и гормональные изменения при СШТ;
- составлять план обследования ребенка с СШТ в зависимости от возраста;
- проводить дифференциальную диагностику фенотипически сходных синдромов с низкорослостью;
- составлять схему лечения детей с СШТ.

Требования к исходному уровню знаний. Для полного усвоения темы студенту необходимо повторить:

- из нормальной анатомии: анатомию половых желез и гипоталамо-гипофизарной системы;
- нормальной физиологии: нейрогуморальный и гормональный механизмы регуляции функции половых желез, физиологические эффекты гормонов яичников, соматотропного гормона;
- биологической химии: биосинтез и метаболизм эстрогенов;
- пропедевтики детских болезней: методы общеклинического обследования детей;
- фармакологии: фармакокинетику и фармакодинамику эстрогенов, соматотропного гормона.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. В чем заключается нейроэндокринный контроль функции яичников?
2. Что такое кариотип, какова методика его определения?
3. В чем проявляются биологические эффекты эстрогенов?

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Дайте определение СШТ.
2. Перечислите основные варианты кариотипа при СШТ. Какая генетическая причина лежит в основе низкорослости при СШТ?
3. Перечислите основные клинические проявления СШТ.
4. Назовите основные показания для пренатального и постнатального кариотипирования пациентов с СШТ.
5. Укажите диагностические (лабораторные и инструментальные) критерии первичного гипогонадизма при СШТ.
6. Перечислите дифференциально-диагностические отличия СШТ и синдрома Нунан.
7. Назовите коморбидные состояния при СШТ.
8. Перечислите основные особенности проявления низкорослости у пациентов с СШТ.
9. Перечислите методы терапии СШТ в детском возрасте.
10. Укажите основные показания для заместительной гормональной терапии эстрогенами при СШТ.

Задания для самостоятельной работы. В процессе изучения данной дисциплины необходимо ознакомиться с разделом «Заболевания репродуктивной системы у женщин» учебника для студентов «Эндокринология» (Т. В. Мохорт, З. В. Забаровская, А. П. Шепелькевич, 2015). После этого следует изучить материал, представленный в данном учебно-методическом пособии, ответить на контрольные вопросы к занятию, решить предложенные тестовые задания.

Для подготовки к занятию рекомендуется также использовать сборник «Обучающие тестовые задания» по разделу «Эндокринология» и тесты для самоконтроля уровня знаний студентов 5–6-го курсов по дисциплине.

ВВЕДЕНИЕ

СШТ — это одно из наиболее часто встречающихся в педиатрической практике хромосомных заболеваний, которое включает ряд пороков развития и нарушений со стороны внутренних органов, обусловленных X-хромосомными аномалиями. Распространенность синдрома составляет 1 случай на 2000–2500 фенотипических новорожденных девочек.

Впервые синдром был описан Н. А. Шерешевским (1925) и Х. Тернером (1938). Тернер выделил триаду типичных для заболевания признаков: выраженное нарушение функции гонад, низкорослость, широкая латеральная складка на шее (шейный птеригиум). Первое исследование кариотипа у пациенток с СШТ проведено в 1959 г. Ч. Фордом, который установил, что в основе заболевания лежит моносомия по X-хромосоме (кариотип 45,X).

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

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

СШТ является хромосомным заболеванием, диагностируемым у фенотипических женщин с одной интактной X-хромосомой и полным или частичным отсутствием второй половой хромосомы в сочетании с одним или несколькими клиническими проявлениями.

Клиническая диагностика СШТ основана на установлении во время осмотра ребенка с задержкой роста или полового развития фенотипических признаков (лимфедема, крыловидные складки шеи, низкий рост волос,птоз, эпикантус, микрогнатия, высокое готическое небо, ротированные ушные раковины, множественные пигментные невусы) и характерных клинических проявлений (ранняя сенсоневральная тугоухость, врожденные левосторонние сердечные

аномалии (коарктация аорты, двустворчатый аортальный клапан и аортальный стеноз, аномалии митрального клапана и синдром гипоплазии левых отделов сердца), скелетные, пальцевые и почечные аномалии, особенности развития нервной системы, аутоиммунные заболевания, такие как гипотиреоз и целиакия).

ГЕНОТИП-ФЕНОТИПИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Всем девочкам с типичными стигмами дизэмбриогенеза рекомендовано кариотипирование. С этой целью исследуются периферические лимфоциты. При выраженных клинических проявлениях и отсутствии изменений при исследовании хромосомного набора в лимфоцитах рекомендуется повторить кариотипирование, используя другие ткани (например, фибробласты или буккальный эпителий). Зарегистрировано более 30 вариантов кариотипа при СШТ (табл. 1). 45,X-моносомия (полное отсутствие во всех клетках одной из X-хромосом) встречается в 40–50 % случаев заболевания. С моносомией X связано около 10 % спонтанных аборт, только 1 % эмбрионов с кариотипом 45,X достигает стадии плода.

Таблица 1

Частота встречаемости типичных хромосомных изменений у пациентов с синдромом Шерешевского–Тернера

Кариотип	Частота (%)	
	по М. В. Ranke, 1989	по С. Н. Gravholt, 2016
45,X	60,9	40–50
45,X/46,XX	13,3	15–25
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	3
45,X/46,XY	–	10–12
46,Xi (Xq)	5,9	–
46,XXp–	0,9	–
46,XXq–	0,8	–
46,XX, del(p22.3); 46,Xr (X)/46,XX	–	10
46,Xi (Xq); 46,Xidic (Xp)	–	
X-аутосомальная транслокация, несбалансированная	–	Редко

Для различных вариантов мозаицизма характерно наличие одновременно клеточных линий с кариотипом 45,X и кариотипом с двумя и более половыми хромосомами. Структурные аномалии X-хромосомы (делеции, изохромосомы и кольцевые хромосомы) выявляются в 30 % случаев.

С развитием новых молекулярных методов диагностики возрастает частота выявления генетического материала Y-хромосомы, присутствие которого клинически проявляется вирилизацией, смешанной дисгенезией гонад.

Использование ПЦР в реальном времени с несколькими Y-специфичными зондами позволяет установить Y-мозаицизм более чем в 12 % случаев СШТ. Наличие генетического материала Y-хромосомы у пациенток с СШТ связано с высокой частотой неопластической трансформации половых желез (гонадобластомы).

При сочетании кариотипа 45,X/46,XY (или других вариантов кариотипа) с мужским фенотипом диагноз СШТ неправомерен.

У 5 % пациентов с СШТ отмечаются структурные аномалии Y-хромосомы (изохромосомы по длинному плечу и дицентрические хромосомы) и мозаичный кариотип, включающий клеточную линию с наличием Y-хромосомы или ее фрагментов.

Низкорослость при СШТ связана с делецией гена SHOX (short-stature homeobox gene), локализованного в псевдоаутосомной области короткого плеча X-хромосомы (Xp22.2 и Xp22.3). Ген SHOX кодирует специальный белок, выступающий как регулятор транскрипции. Гаплонедостаточность или полная потеря функции SHOX-гена определяют нетипичную пролиферацию и дифференцировку хондроцитов, что вызывает замедление роста трубчатых костей. Снижение экспрессии гена SHOX может служить одной из причин скелетных аномалий при СШТ (деформации Маделунга, микрогнатии, укорочения метакарпальных костей, вальгусной деформации, высокого неба).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Клинический спектр проявлений СШТ варьируется от классического фенотипа со типичными стигмами дизэмбриогенеза до фенотипа без явных или минимальных наблюдаемых признаков. Это обуславливает разный возраст диагностики синдрома с пиками в периоде внутриутробного развития, младенчестве, предпубертате (8–12 лет) и пубертате, у молодых взрослых.

Основными диагностическими критериями синдрома являются:

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

Фенотипические проявления СШТ у детей разнообразны, отмечаются различная частота и степень выраженности клинических признаков заболевания (табл. 2).

Таблица 2

Частота встречаемости внешних морфологических признаков и пороков развития внутренних органов при синдроме Шерешевского–Тернера

Параметр/система/орган	Частота, %	Клинический признак
Рост	80–100	Низкорослость при рождении, низкорослость после рождения
Яичники	80–100	Дисгенезия гонад
Шея	60–79	Короткая, широкая шея; низкий рост волос; крыловидные складки

Параметр/система/орган	Частота, %	Клинический признак
Грудная клетка	60–79	Бочкообразная или воронкообразная форма; гипертелоризм сосков
Мочевыводящая система	60–79	Тазовая эктопия почки; односторонняя ренальная аплазия; подковообразная почка; аномалия почечных сосудов, мочеточников
Кожа	60–79	Лимфатический отек кистей и стоп; пигментные невусы; гипертрихоз; дисплазия ногтей; изменение дерматоглифики; алопеция; витилиго
Ротовая полость	60–79	Готическое небо; микрогнатия
Костный скелет	40–59	О-образное искривление рук (деформация локтевых суставов), голеней; укорочение 4-й и 5-й пястной или предплюсневой костей; сколиоз; остеопороз
Сердечно-сосудистая система	40–59	Аортальный стеноз; аневризма/дилатация аорты; двустворчатый аортальный клапан; артериальная гипертензия
Уши	40–59	Деформация ушных раковин; воспаление среднего уха; глухота; низкое расположение ушных раковин
Глаза	20–39	Птоз; эпикантус; миопия; косоглазие

Рассмотрим основные диагностические признаки СШТ, такие как низкорослость и дисгенезия гонад.

Низкорослость. В 95–100 % случаев СШТ сопровождается нарушением роста. Типичными признаками заболевания являются умеренная внутриутробная задержка роста и массы тела ребенка (при рождении средние показатели массы 2800 г и роста 48,3 см). Характерна нормальная скорость роста до 3 лет с последующим постепенным замедлением к 14 годам. Пубертатная фаза «вытягивания» пролонгирована с отсутствием или резким снижением скачка роста. Типичное для данного синдрома прогрессирующее отставание костного (биологического) возраста способствует частичной компенсации ростовых значений и возможности продолжения роста пациентов до 18–20 лет. Рост взрослых с СШТ, не леченных ГР, составляет 142–146,8 см.

В прил. 1 и 2 представлены перцентильные кривые роста и скорости роста для здоровых девочек и пациенток с СШТ. На соматограммах видно, что верхняя граница показателей роста у пациенток с СШТ приближается к 3-му перцентилю показателей роста девочек с нормальным кариотипом.

Зависимость конечного роста пациенток с СШТ от варианта кариотипа не доказана. Имеются данные о более благоприятном ростовом прогнозе у девочек с кариотипом, имеющим изохромосому X или мозаицизм 45,X/46,XX. Выявлена связь показателя конечного роста девочек с их генетическим ростом (чем выше родители, тем лучше ростовой прогноз). Наибольшее значение при этом имеет рост матери, а не отца ребенка. На показатель конечного роста значительно влияет и возможный спонтанный пубертат, способствующий ускорению костного созревания.

Прогнозирование конечного роста. Наиболее распространенным является способ прогнозирования конечного роста, при котором на соматограмме для пациенток с СШТ отмечается рост, и индивидуальная кривая ребенка продолжается соответственно найденной перцентили до ожидаемого конечного роста.

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

$$\text{конечный рост (см)} = 0,63 \cdot \text{генетический рост (см)} + 39,5 \text{ (см)}.$$

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

Существуют определенные локусы X-хромосомы, ответственные за нормальную дифференцировку и формирование яичников (p11.1–11.3 и q1.2–2.1). Структурные аномалии, повреждающие эти области, приводят к двусторонней гонадной дисгенезии. Гонады представляют собой соединительнотканые тяжи, содержащие недифференцированные клетки или рудименты женских половых желез без овариальных элементов. У 18 % пациенток с СШТ визуализируются морфологически нормальные яичники, чаще при мозаичном варианте кариотипа 45,X/46,XX или 45,X/47,XXX. Моносомия X в лейкоцитах периферической крови не исключает наличия мозаицизма в яичниках.

У плода с СШТ до 14–16-й недели гестации не отмечается нарушений в развитии яичников. Во второй 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 первому году жизни.

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. Вторичное оволосение (подмышечное и лобковое) развивается самостоятельно к 12–13 годам, менее выражено, чем у здоровых девочек.

В 5–54 % случаев у пациенток может сохраняться овариальная функция, проявлением которой является спонтанное начало полового развития с увеличением молочных желез. Самостоятельный пубертат наблюдается преимущественно при мозаичных формах синдрома и является неполным и незавершенным. Регулярный менструальный цикл устанавливается только у 6 % подростков со спонтанным пубертатом. В литературе описаны случаи спонтанных и повторных беременностей и родов у женщин с СШТ не только с мозаичным кариотипом (45,X/46,XX), но и с полной моносомией.

Пациентки с мозаицизмом 45,X/46,XY или аномалиями Y-хромосомы имеют повышенный риск (7–10 %) малигнизации половых желез с развитием гонадобластомы. Гонадобластома является доброкачественной опухолью, обладающей высоким потенциалом злокачественной трансформации и может дифференцироваться в другие герминогенные опухоли, например дисгерминомы и реже в тератомы, эмбриональную карциному, хориокарциному. Таким девочкам показана превентивная гонадэктомия.

ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ ШЕРЕШЕВСКОГО–ТЕРНЕРА

Соматотропная функция. У большинства пациенток с СШТ соматотропная функция при проведении фармакологических проб имеет нормальный максимальный выброс ГР. Уровень ИФР-1 в сыворотке у девочек с СШТ сопоставим с концентрацией у здоровых детей, что говорит о нормальной способности эндогенного ГР стимулировать синтез ИФР-1. Уменьшение секреции соматотропного гормона у девочек с СШТ обусловлено гипозстрогенизацией и компенсируется при заместительной терапии низкими дозами эстрогенов.

Гонадотропная функция. Для СШТ характерна первичная яичниковая недостаточность. Повышенные уровни гонадотропных гормонов (ЛГ и ФСГ) с первых недель жизни сохраняются до 2-летнего возраста. С 3 до 7 лет отмечаются нормальные концентрации ЛГ и ФСГ, что обусловлено активацией механизма, подавляющего импульсную секрецию гонадолиберина независимо от уровня эстрогенов. После 8 лет 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 пациенток сохраняется нормальная или незначительно сниженная функция яичников. Спонтанный пубертат не является полным и не приводит к длительному нормальному функционированию гонад.

Сохранение фертильности у пациенток с СШТ возможно, т. к. у многих девочек фолликулы в яичниках сохраняются до подросткового возраста, а у некоторых женщин с мозаицизмом фолликулы персистируют в течение многих лет после завершения пубертата, несмотря на раннюю менопаузу. Криоконсервация ооцитов после контролируемой гиперстимуляции яичников является одним из вариантов сохранения фертильности у молодых женщин с мозаичным СШТ. Консультирование по вопросам репродукции рекомендуется начинать во время постановки диагноза, чтобы у пациентки и ее родителей было время обдумать возможность и последствия сохранения фертильности (увеличенный риск прерывания беременности или врожденных дефектов при использовании аутологичных ооцитов, повышенная материнская заболе-

ваемость и смертность при идентифицируемых кардиальных факторах при зачатии аутологичными или донорскими ооцитами) или лечения бесплодия. Пациентки должны быть проинформированы о возможности пренатальной генетической диагностики и преимплантационной генетической диагностики или скрининга даже при отсутствии у них для этих процедур достаточного количества эмбрионов, полученных в результате ЭКО. При консультировании необходимо информировать о других вариантах материнства (усыновление, суррогатное материнство).

Тироидная функция. СШТ часто сочетается с эндокринопатиями (тиреозит 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).

Углеводный обмен. Для СШТ характерен высокий риск развития инсулинорезистентности и ожирения. Имеющиеся данные об увеличении частоты сахарного диабета 2-го типа у женщин с СШТ являются противоречивыми. Описанные клинические случаи сочетались с выраженным ожирением или наследственной предрасположенностью к нарушению углеводного обмена.

ДИАГНОСТИКА

Пренатальная диагностика. Аномалии половых хромосом могут быть обнаружены пренатально инвазивно с помощью биопсии ворсин хориона или амниоцентеза. Независимо от показаний, процедуры тестирования или конкретного результата обследования необходимо проведение генетического консультирования (врача-генетика) до и после любой пренатальной диагностической процедуры.

В большинстве случаев пренатальное выявление СШТ является случайной находкой при проведении амниоцентеза, когда определение карิโอ-типа плода проводится по другим причинам. Наиболее частая из причин — возраст матери — не связана с повышенным риском возникновения данного синдрома.

Ультрасонография играет важную роль в пренатальной диагностике СШТ. Существуют характерные ультразвуковые признаки, которые ассоциированы с СШТ. К ним относятся увеличение толщины воротникового пространства, кистозная гигрома, коарктация аорты и/или дефекты левых отделов сердца (которые должны быть дополнительно визуализированы с помощью эхокардиографии плода), 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.

Поскольку кариотип при амниоцентезе отражает анализ фибробластов, для подтверждения пренатально установленного диагноза СШТ у всех пациентов необходимо повторное кариотипирование после рождения.

10 % случаев невынашиваемости беременности связаны с моносомией. У плодов с кариотипом 45,X отмечается высокая частота спонтанных абортов на ранних сроках беременности. Только около 1 % эмбрионов с кариотипом 45,X достигают стадии зрелого плода. Однако наличие полной моносомии и характерных признаков при УЗИ (кистозной гигромы, лимфатического отека и др.) не исключают рождение жизнеспособного новорожденного.

При наиболее часто встречающихся формах мозаицизма (45,X/46,XX; 45,X/46,XXiq) клинические признаки синдрома могут отсутствовать. При проведении пренатального генетического консультирования необходимо учитывать высокую вероятность расхождения между цитогенетическими нарушениями и характером клинических (фенотипических) проявлений.

ПГС используется в программах ЭКО. Он предлагается женщинам с привычным невынашиванием беременности или при неудачных имплантациях эмбриона, используется в качестве метода отбора эмбрионов для увеличения частоты наступления беременности при ЭКО. Таким образом, ПГС является дополнительным способом диагностики СШТ, что при более широком использовании в будущем может оказать значительное влияние на распространенность данного заболевания.

Постнатальная диагностика. В Международном консенсусе по ведению пациенток с СШТ предлагается новый подход к кариотипированию при диагностике заболевания.

Показания к хромосомному анализу:

1) наличие единственного клинического признака:

- кистозная гигрома плода, особенно в тяжелой форме;
- идиопатическая низкорослость;
- левосторонний врожденный порок сердца (типично двустворчатый аортальный клапан, коарктация, аортальный стеноз (с двустворчатым аортальным клапаном или без него), аномалии митрального клапана и синдром гипоплазии левых отделов сердца);

- задержка полового созревания/менархе;

- бесплодие;

- характерные стигмы дизэмбриогенеза (лимфедема, крыловидные складки шеи, низкий рост волос, птоз, эпикантус, микрогнатия, высокое готическое небо, ротированные ушные раковины);

2) не менее двух из следующих клинических признаков:

- почечная аномалия (подковообразная почка, ее отсутствие или гипоплазия);

- деформация Маделунга;

- психологические и/или психиатрические проблемы;

- множественные пигментные невусы;

- диспластические или гипервыпуклые ногти;
- другие врожденные пороки сердца (частичный аномальный легочный венозный возврат; дефект межпредсердной перегородки вторичного типа; дефекты межжелудочковой перегородки, мышечные или мембранозные);
- нарушение слуха в возрасте до 40 лет в сочетании с низким ростом.

При хромосомном анализе культуры периферических лимфоцитов крови ребенка выявляются количественные нарушения кариотипа. При выраженных фенотипических проявлениях и отсутствии хромосомных нарушений при кариотипировании в лимфоцитах дополнительно применяется культивирование фибробластов кожи или других органов (гонадных тканей).

При вирилизации ребенка с СШТ или наличии хромосомных фрагментов половой хромосомы (X или Y) при кариотипировании необходимо дополнительное исследование с целью выявления генетического материала Y-хромосомы. Применяются методы ДНК-гибридизации или флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization — FISH) с изучением Y-центромеры в различных тканях. ПЦР в реальном времени с множественными Y-специфичными зондами более чувствительна, чем FISH, и может обнаруживать мозаицизм Y в 12 % случаев СШТ.

Важным является определение SRX-гена (sex-determining region Y), связанного с дифференцировкой гонад по мужскому типу. 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 ряд клинических симптомов, представленных в табл. 3.

Таблица 3

Показания к проведению постнатального кариотипирования

Возрастной период	Показания
Неонатальный	Лимфатический отек стоп и кистей; внутриутробная задержка развития; стигмы дизэмбриогенеза (низкий рост волос, крыловидные складки, готическое небо, деформация и/или низкое расположение ушных раковин и др.); врожденные пороки развития левых отделов сердца, коарктация аорты
Препубертатный	Стигмы дизэмбриогенеза; низкорослость (рост менее 3-го перцентиля или –2 сигмальных отклонения соматограммы) со снижением скорости роста (скорость роста менее 10-го перцентиля для возраста); врожденные пороки развития сердечно-сосудистой и других систем, характерные для СШТ
Пубертатный	Стигмы дизэмбриогенеза; 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

Ранняя диагностика синдрома позволяет проводить скрининг и вмешательства при таких проблемах, как косоглазие, тугоухость, почечные и сердечно-сосудистые аномалии, гипотиреоз, целиакия, трудности в обучении, тем самым повышая качество жизни пациентов. Она также может улучшить фертильность у ряда детей с СШТ, позволяя своевременно забирать ооциты или ткани яичников до гибели большого количества фолликулов.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Многие клинические проявления СШТ встречаются при других заболеваниях. Только полная оценка клинической картины с последующим цитогенетическим подтверждением помогает правильно установить диагноз этого синдрома. **Синдром Нунан** сходен фенотипически с СШТ (табл. 4).

Таблица 4

Дифференциально-диагностические отличия синдрома Шерешевского–Тернера 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 % пациентов
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	Предположительно аутосомно-доминантный тип

Частота встречаемости этого генетического заболевания — 1 случай на 8 000 новорожденных детей. Тип наследования предположительно аутосомно-доминантный. Синдром Нунан 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 160–162 см, девочек — 150–152 см. Секреция ГР (спонтанная и стимулированная) не нарушена.

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 страдают незначительно, отмечается позднее менархе.

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

ОБСЛЕДОВАНИЕ

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 (J. M. Tanner, 1986):

$$\text{генетический рост для девочек (см)} = \frac{\text{рост отца} + \text{рост матери}}{2} - 6,5 \text{ см};$$

$$\text{SDS генетического роста для девочек} = \frac{\text{генетический рост (см)} - 162,2 \text{ см}}{6 \text{ см}}.$$

Клиническое обследование:

1. *Общий осмотр с определением наличия стигм дизэмбриогенеза* (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 пациентов с СШТ (прил. 1). Определяют скорость роста ребенка с СШТ (см/год) (прил. 2). Рассчитывают SDS роста ребенка от средних показателей для нормальной популяции. SDS роста ребенка может применяться в качестве прогностического критерия окончательного роста пациента. SDS рассчитывают по формуле:

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

Для каждого пациента создается индивидуальная кривая роста с использованием соматограмм 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 детей с СШТ разница между хронологическим и костным возрастом составляет 1–2 года. Рассчитывают и сравнивают показатели прогнозируемого и генетического роста (ростового коридора) ребенка.

4. *Рентгенологическое исследование костей скелета.* Рентгенологическое исследование костной системы проводят только в случае наличия клинических симптомов нарушения формирования скелета (врожденной дисплазии тазобедренного сустава, сколиоза и 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. Электрокардиографию выполняют при первом врачебном осмотре и перед началом терапии ГР. Эхокардиографию 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 пациента 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, наличие вирилизации. Оценивают цвет слизистой входа во влагалище и характер выделений из половых путей. УЗИ органов малого таза дает возможность определить локализацию матки и яичников у девочек, установить их размеры, степень зрелости, уточнить состояние эндометрия. УЗИ органов малого таза проводят при первичной диагностике заболевания и для контроля 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 уровней эстрадиола, ЛГ, ФСГ у детей 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. При заместительной терапии эстрогенами (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. *Исследование сенсорной системы.* 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 небо).

9. *Оценка психосоциального развития (консультация психолога, психоневролога по показаниям).* У пациентов с СШТ уровень интеллектуального развития варьирует так же, как и в целом в популяции. Только у девочек с кольцевой X-хромосомой может отмечаться умственная отсталость. Воз-

можно наличие специфических психологических проблем (трудности в абстрактном мышлении, нарушение концентрации внимания, психический инфантилизм, эйфорический фон настроения, высокая встречаемость нервной анорексии).

10. Исследование опорно-двигательного аппарата. По показаниям проводят консультацию ортопеда для исключения заболеваний позвоночника, врожденной дисплазии тазобедренного сустава и др. Для исключения наличия остеопении и остеопороза рекомендовано определение сывороточных уровней кальция общего и ионизированного, фосфора, маркеров костной резорбции и костеобразования, исследование минеральной плотности костной ткани (денситометрия).

11. Исследование эндокринной системы:

– *исследование соматотропной функции.* При СШТ не исключается наличие дефицита ГР. У части пациентов стимуляционные пробы на соматотропный гормон могут быть проведены до подтверждения генетического диагноза. Гормональная диагностика дефицита ГР проводится только пациенткам, рост которых ниже 3-го перцентиля для девочек с СШТ. Для исключения соматотропной недостаточности до начала терапии препаратами ГР определяют уровни ИФР-1, инсулиноподобного фактора роста, связывающего белок-3, проводят два 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 тиреоидитом со сниженной функцией щитовидной железы, исследуют уровни тиреотропного гормона, свободной фракции Т₄, титры антител к тироидной пероксидазе; проводят УЗИ 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 пациентов с СШТ проводят пероральный глюкозотолерантный тест по стандартной методике не реже 1 раза в год. У детей 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 липидограммы с определением общего холестерина, триглицеридов, индекса атерогенности проводят подросткам при заместительной терапии эстроген-гестагенными препаратами не реже 1 раза в год.

НАБЛЮДЕНИЕ

Амбулаторное и стационарное наблюдение детей с СШТ проводится согласно клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов с эндокринологическими заболеваниями (детское население)», утвержденному постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 90 от 23.08.2019. Частота наблюдения пациентов без проведения терапии — 1 раз в 6 месяцев, при терапии препаратами ГР, эстрогенов (эстрогенов/гестагенов), оксандролоном — 1 раз в 3 месяца.

ЛЕЧЕНИЕ

Основными задачами лечения пациенток с СШТ являются увеличение конечного роста, формирование вторичных половых признаков с установлением регулярного менструального цикла, коррекция пороков развития и профилактика остеопороза.

Препараты ГР. Применение препаратов генноинженерного ГР у пациенток 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. Терапия препаратами ГР с целью достижения пубертатных концентраций данного гормона имеет достоверный эффект на ускорение роста пациенток с СШТ при отсутствии характерной для пубертата прогрессии оссификации. При своевременной гормональной терапии (ГР, эстрогены) удается увеличить конечный рост детей с СШТ на 3–16 см по отношению к прогнозируемому (до 150–155 см), что улучшает их качество жизни и социальную адаптацию.

Рекомендовано *раннее начало терапии* препаратами ГР примерно в возрасте 4–6 лет и предпочтительно до 12–13 лет. Показаниями для старта лечения являются:

- рост ребенка ниже 3-го перцентиля соматограммы для здоровых сверстников;
- наличие задержки роста (например, скорость роста ниже 50-го перцентиля, наблюдаемая в течение 6 месяцев при отсутствии других причин низкорослости);
- ребенок имеет высокую вероятность низкорослости (например, невысокий рост родителей и предполагаемый низкий рост во взрослом возрасте) или уже достиг половой зрелости на момент постановки диагноза.

Терапия ГР назначается при генетическом подтверждении диагноза в дозах, установленных международными протоколами. При наличии известных высоких онкологических и других рисков у пациенток с СШТ от лечения ГР воздерживаются.

Рекомендованная суточная доза препаратов соматропина составляет 45–50 мкг/кг или 1,3–1,5 мг/м² с возможностью повышения до 68 мкг/кг (2 мг/м² соответственно) при неблагоприятном прогнозе роста. Наиболее эффективным режимом терапии ГР пациенток с СШТ считается его ежедневное подкожное введение в вечернее время (в 20.00–22.00 перед сном).

Рекомендован мониторинг эффективности и безопасности лечения ГР с проведением антропометрии каждые 4–6 месяцев и измерением уровня ИФР-1 как минимум 1 раз в год.

Применение препаратов ГР эффективнее при старте терапии в более раннем возрасте. Это связано не только с физиологическими возраст-зависимыми изменениями скорости роста, но и с продолжительностью допубертатного периода, в течение которого ребенок получает ГР — чем он длительнее, тем больше накопленный потенциал роста. Кроме того, на фоне применения ГР у девочек с СШТ допубертатного возраста отсутствует ускоренное костное созревание. Конечный рост детей с СШТ при поздно начатой терапии ГР значительно меньше.

После достижения костного возраста 14 лет скорость роста пациентов резко снижается (до 2 см в 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.

Назначение ГР не только положительно влияет на ростовой прогноз, но и улучшает пропорции тела, способствует нормализации диастолического АД и показателей липидного обмена (общий холестерин, липопротеины низкой и высокой плотности), уменьшению степени выраженности абдоминального ожирения со снижением инсулинорезистентности.

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 оксандролона у пациенток с СШТ усиливает ростовой скачок со снижением продолжительности терапии по сравнению с изолированным использованием ГР.

Одновременное применение комбинации ГР и оксандролона рекомендуется у детей в возрасте 10 лет и старше с выраженной низкорослостью (рост ниже 50-го перцентиля для пациенток с СШТ), не получавших ранее лечение ГР.

Начальная доза оксандролона составляет 0,03 мг/кг/сут, поддерживающая доза — не выше 0,05 мг/кг/сут, если диагноз СШТ установлен поздно (и, следовательно, лечение ГР началось позднее) и/или есть неудовлетворительный ростовой прогноз только при стандартной дозе ГР. Лечение оксандролоном следует рекомендовать до начала терапии эстрогенами.

Не рекомендуется применение оксандролонa при костном возрасте ребенка до 7 лет или хронологическом возрасте менее 8 лет. У пациенток, получающих лечение этим препаратом, проводят мониторинг скорости роста, возможность нежелательных эффектов (задержки телархе и менархе, дозозависимой вирилизации (клиторомегалия, огрубление голоса, гирсутизм и акне)). Окончательный рост пациенток с СШТ, получавших оксандролон и ГР, на 2–5 см выше по сравнению с девочками, находившимися только на терапии соматропином.

Эстрогены. Почти 90 % девочек с СШТ требуют заместительной гормональной терапии для инициации и/или поддержания пубертата и профилактики остеопороза. Раннее назначение половых стероидов улучшает когнитивные функции и качество жизни. У пациенток с СШТ, получающих заместительную эстрогенотерапию, можно достигнуть нормальных размеров матки, что обеспечивает возможность наступления беременности.

В соответствии с международными рекомендациями по диагностике и лечению СШТ (2017) назначение эстрогенов следует инициировать в возрасте 11–12 лет с учетом костного возраста. До начала эстрогенотерапии, с возраста 11 лет, рекомендовано ежегодное определение уровней ЛГ и ФСГ для оценки вероятности наступления спонтанного пубертата. Лечение половыми стероидами начинают при высоких значениях гонадотропинов. Показатели антимюллерова гормона и ингибина В, продуцируемых клетками гранулезы, могут быть использованы для оценки овариальной функции у девочек с СШТ. Их определение является дополнительным критерием прогноза спонтанного начала пубертата и нормального полового развития.

Не рекомендовано применение малых доз эстрогенов в допубертате для улучшения прогноза роста.

Для инициации пубертата у девочек с СШТ используют низкодозированные эстрогенсодержащие препараты (эстрадиола валериат, 17β-эстрадиол, этинилэстрадиол) (табл. 5), что позволяет сохранить ростовой потенциал у пациенток с СШТ как получающих лечение препаратами соматропина, так и у планирующих его старт. Трансдермальный путь введения является предпочтительным. При таком использовании лекарственного препарата отсутствует первичная стадия печеночного метаболизма и концентрация эстрогенов нарастает плавно.

Таблица 5

Дозировка эстрогенных препаратов

Препарат	Начальная пубертатная доза	Взрослая доза
Трансдермальные эстрадиолы	3–7 мкг/сут	25–100 мкг/сут
Микронизированный оральный 17β-эстрадиол	0,25 мг/сут	1–4 мг/сут
Этинилэстрадиол	2 мкг/сут	10–20 мкг/сут
Депо-эстрадиол	0,2 мг/мес.	2 мг/мес.

Начальная доза эстрадиола составляет $\frac{1}{10}$ (0,2 мг) или $\frac{1}{8}$ (0,25 мг) от взрослой дозы (2 мг). Дозу эстрогенов увеличивают каждые 6 месяцев, достигая полной заместительной (2 мг/сут эстрадиола внутрь, 0,1 мг/сут трансдермального эстрадиола или 2,5 мг/мес. эстрадиола дипропионата для внутримышечного введения) через 2–3 года. Коррекция дозы препаратов проводится на основании уровней эстрадиола в крови, полученных с использованием высокочувствительных лабораторных методов.

После появления первой менструации или через 2 года от начала эстрогенотерапии рекомендовано дополнительное назначение препаратов прогестерона. В последующем рекомендуется переход на циклический режим или использование комбинированных препаратов для заместительной гормональной терапии.

Для девочек подросткового возраста и женщин с СШТ существенной соматической проблемой является нарушение состояния костной ткани с частым развитием остеопении и остеопороза, переломов костей. Риск переломов увеличивается с возрастом и связан с более низкой МПК. Одной из причин снижения МПК является длительный дефицит гормонов (в особенности эстрогенов). Нормальные показатели половых стероидов в крови повышают активность остеобластов и снижают скорость костного ремоделирования. Это приводит к увеличению МПК и позволяет предотвратить остеопороз.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

1. Укажите варианты хромосомных нарушений при СШТ:

- а) 45,X;
- б) 46,XX;
- в) 47,XXX;
- г) 45,X/46,XX.

2. Назовите основные фенотипические проявления при СШТ:

- а) низкорослость при рождении;
- б) короткая, широкая шея;
- в) тазовая эктопия почки;
- г) готическое небо;
- д) высокорослость.

3. Для СШТ характерны:

- а) повышенный уровень ИФР-1;
- б) повышенный уровень гонадотропных гормонов;
- в) сниженный уровень эстрадиола;
- г) повышение МПК;
- д) снижение МПК.

4. Рост детей при СШТ:

- а) замедляется;

- б) ускоряется;
- в) не изменяется.

5. Лабораторное подтверждение первичного гипогонадизма при СШТ включает:

- а) исследование суточной экскреции свободного кортизола с мочой;
- б) исследование концентрации эстрогенов в крови;
- в) исследование уровней ЛГ и ФСГ;
- г) глюкозотолерантный тест.

6. Уровень ГР при СШТ может быть:

- а) повышен;
- б) снижен;
- в) не изменен.

7. Укажите рекомендуемый возраст начала терапии препаратами ГР при СШТ в детском возрасте:

- а) 4 года;
- б) 12 лет;
- в) 5 лет.

8. Укажите основные препараты для лечения СШТ у детей:

- а) ГР;
- б) глюкокортикоиды;
- в) препараты кальция;
- г) десмопрессин.

Ответы: 1 — а, г; 2 — а, б, в, г; 3 — б, в, д; 4 — а; 5 — б, в; 6 — б, в; 7 — а; 8 — а.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. *Мохорт, Т. В.* Эндокринология : учеб. / Т. В. Мохорт, З. В. Забаровская, А. П. Шепелькевич. Минск : Выш. шк., 2015. С. 263–281, 290–293.

Дополнительная

2. *Руководство по детской эндокринологии* / под ред. Ч. Г. Д. Брука, Р. С. Браун ; пер. с англ. В. А. Петерковой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 50–113.

3. *Физиология эндокринной системы* / под ред. Дж. Гриффина, С. Охеды. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 207–276, 334–356.

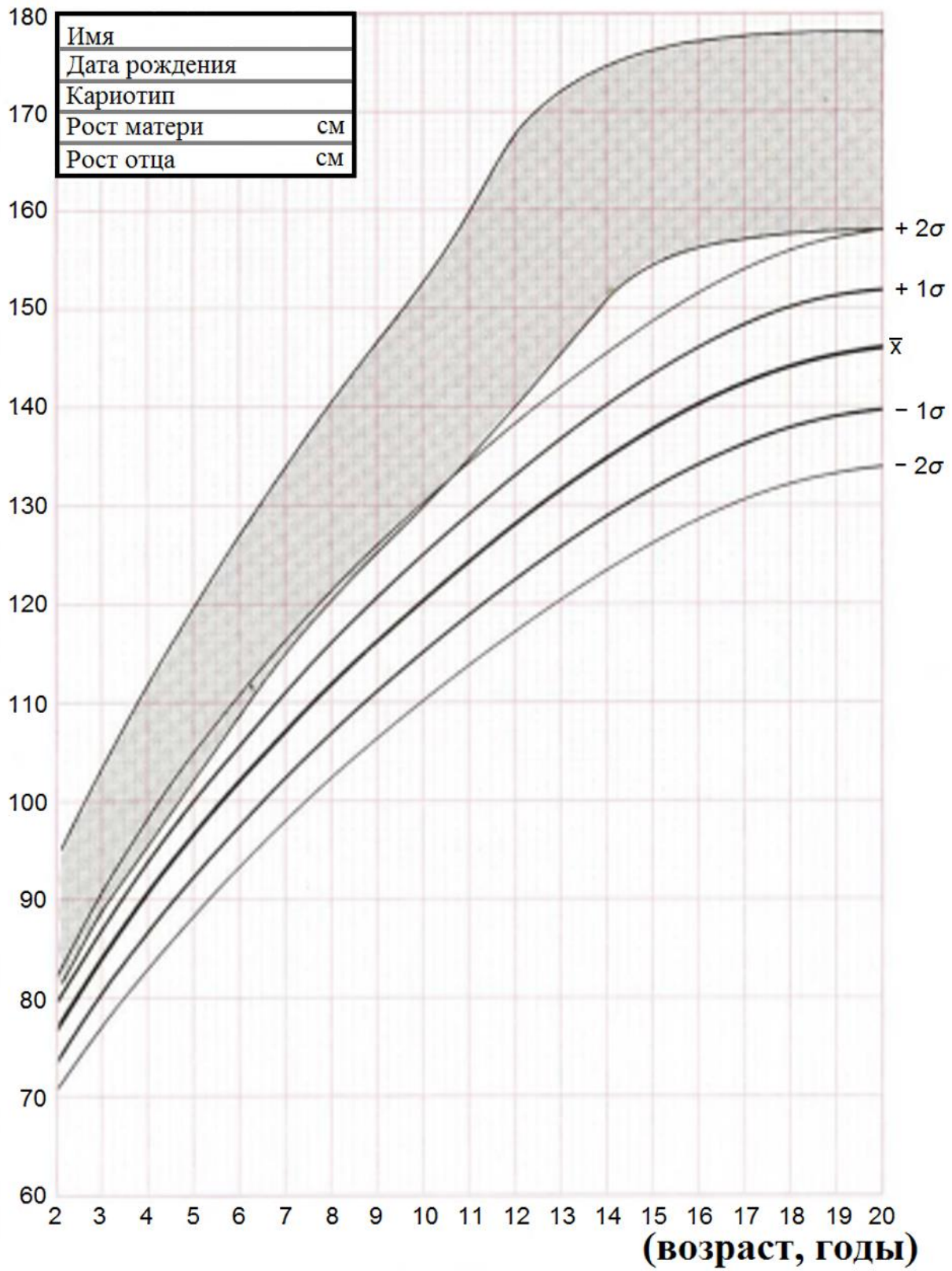
4. *Эндокринология по Вильямсу. Детская эндокринология* / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. С. 552–575.

5. *Sperling, M. A. Pediatric Endocrinology* / M. A. Sperling. New York : Alan R. Liss, 2014. P. 664–696.

Приложение 1

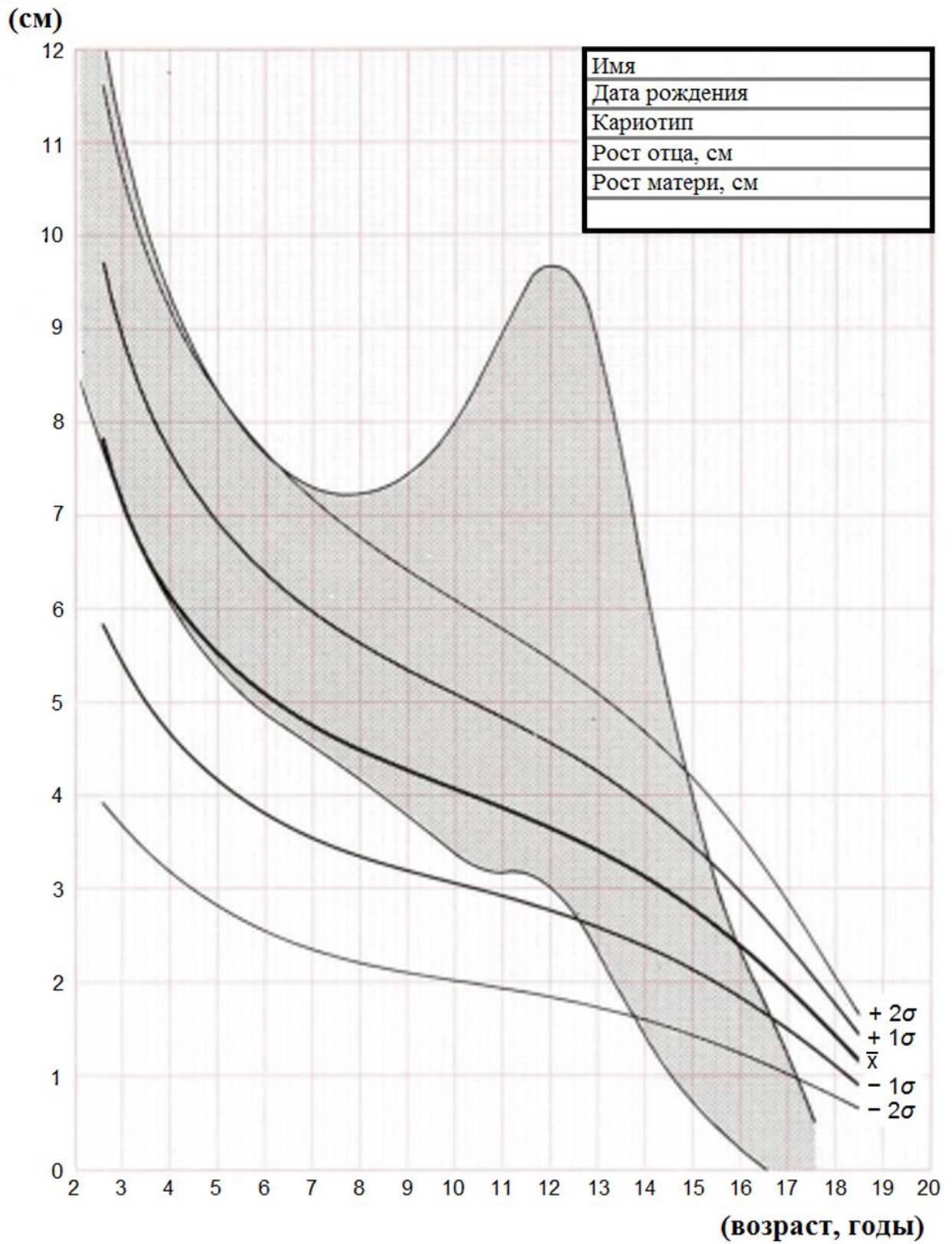
СОМАТОГРАММА: СИНДРОМ ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА

(см)



Приложение 2

КРИВАЯ СКОРОСТИ РОСТА: СИНДРОМ ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА



ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	4
Мотивационная характеристика темы	4
Введение	6
Определение.....	6
Генотип-фенотипический анализ	7
Клинические проявления.....	8
Гормональный статус пациенток с синдромом Шерешевского–Тернера	11
Диагностика	12
Дифференциальная диагностика	15
Обследование.....	16
Наблюдение.....	19
Лечение.....	19
Самоконтроль усвоения темы	22
Список использованной литературы.....	23
Приложение 1	25
Приложение 2	26

Солнцева Анжелика Викторовна
Песковая Надежда Александровна

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ШЕРЕШЕВСКОГО–ТЕРНЕРА У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск А. В. Солнцева
Старший корректор А. В. Царь
Компьютерная вёрстка С. Г. Михейчик

Подписано в печать 15.09.23. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,4. Тираж 60 экз. Заказ 545.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-21-1391-5

