

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

А.В. СОЛНЦЕВА

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
СИНДРОМА ШЕРЕШЕВСКОГО - ТЕРНЕРА
У ДЕТЕЙ**

Пособие для врачей

Минск 2022

Авторы: Солнцева А.В. - доктор мед. наук, проф., зав. кафедрой детской эндокринологии, клинической генетики и иммунологии БГМУ

Солнцева А.В.

Современные аспекты диагностики и лечения синдрома Шерешевского-Тернера у детей: пособие для врачей/ А.В. Солнцева. – Минск: БГМУ, 2022, 40 страниц

В издании обобщены современные аспекты этиопатогенеза, клинических проявлений, диагностики и лечения синдрома Шерешевского-Тернера у детей. Предназначено для студентов педиатрического и лечебного факультетов высших медицинских учебных заведений, врачей-интернов, педиатров, эндокринологов, гинекологов, медицинских генетиков.

Содержание

1.	Введение	4
2.	Определение	4
3.	Генотип – фенотипический анализ	5
4.	Клинические проявления СШТ.....	8-11
5.	Гормональный статус пациентов с СШТ	12-14
6.	Диагностика СШТ	14-18
7.	Дифференциальный диагноз	18-19
8.	Обследование пациентов с СШТ	20-23
9.	Диспансерное наблюдение пациентов с СШТ	23-31
10.	Лечение детей с СШТ.....	32-37
11.	Приложение 1	38
12.	Приложение 2	39

Список сокращений

СШТ	– синдром Шерешевского-Тернера
АМГ	– антимюллеровский гормон
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
УЗИ	– ультразвуковое исследование
АлАТ	– аланинаминотрансфераза
АсАТ	– аспартатаминотрансфераза
ОХ	– общий холестерин
ТГ	– триглицериды
МРТ	– магниторезонансная терапия
ДГЭА	– дегидроэпиандростерон
17 ОН-прогестерон	– 17-гидроксипрогестерон
ЩФ	– щелочная фосфатаза
ЛПВП	– липопротеины высокой плотности
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности
ПГТТ	– пероральный глюкозотолерантный тест

Введение

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.

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

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 пациентов с СШТ.

Определение

Синдром Шерешевского – Тернера 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 (лимфодема, крыловидные складки шеи, низкий рост волос, птоз, эпикант, микрогнатия, высокое готическое небо, ротированные ушные раковины, множественные пигментные невусы) и характерных расширенных проявлений (ранняя сенсоневральная тугоухость, врожденные левосторонние сердечные аномалии (особенно 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. Во избежание диагностической ошибки при мозаичной форме моносомии необходимо достаточное количество исследуемых клеток. 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. Предполагается, что все дети, рожденные с кариотипом 45,X, имеют некоторую степень «скрытого мозаицизма» с нормальной клеточной линией. Но эта гипотеза на сегодняшний день не доказана.

Таблица1

Частота встречаемости типичных хромосомных изменений у пациентов с СШТ

Кариотип	Частота (%)	
	М.В. Ranke, 1989	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,X,r(X)/46,XX		10
46,X i(Xq); 46,X, idic(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. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени с несколькими Y-специфичными зондами более чувствительна, чем флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH). Её использование 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). По результатам последних экспертных оценок риск развития гонадобластомы при СШТ с последовательностями Y-хромосомы составляет 7-10%.

Частота гонадобластомы среди всех пациентов с СШТ, в том числе без последовательностей Y-хромосомы, низкая (примерно 1%). Поэтому молекулярный скрининг для выявления последовательностей Y-хромосомы в настоящее время рекомендуется только пациентам с СШТ с мужским фенотипом (вирилизацией), у которых зарегистрирован отрицательный Y-материал при обычном цитогенетическом анализе и анализе FISH.

В настоящее время активно изучается связь определённых последовательностей Y-хромосомы с рисками развития гонадобластомы при СШТ, обсуждаются гены-кандидаты, ассоциированные с развитием герминогенных опухолей - SRY, TSPY, DYZ3 и OCT4.

Ген SRY (область Y-хромосомы, ответственная за определение пола, англ. sex-determining region on the Y) расположен на коротком плече Y-хромосомы (Yp11.3) и инициирует процесс детерминации и дифференцировки мужского пола.

DYZ3- ген расположен в перичентромерной области на Yp12 и играет роль в определении пола и стабильности хромосом.

GBY (локус гонадобластомы на Y-хромосоме) представляет собой ген, предположительно связанный с возникновением опухолей, происходящих из дисгенезированных гонад. Ген расположен в небольшой области короткого плеча Y-хромосомы, близкой к центромере. TSPY (специфичный для яичек Y-кодированный белок) является геном-кандидатом для локуса GBY, который, возможно, связан с развитием гонадобластомы.

Другим геном, связанным с гонадобластомой, является OCT4 (фактор транскрипции, связывающий октамер 4), известный как OCT3 или POU5F1. Этот ген является опухолевым маркером зародышевых клеток, таких как гонадобластома, дисгерминома, семинома и др.

При сочетании кариотипа 45,X/46,XY (или других вариантов кариотипа) с

мужским фенотипом диагноз СШТ неправомочен.

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.

Кариотип не всегда коррелирует с фенотипом пациентов. Однако, можно выделить ряд особенностей фенотипа пациенток СШТ с различными кариотипами в сравнении с кариотипом 45,X:

мозаицизм 45,X/46,XX связан с более «легким» фенотипом, включающим менее распространенные и тяжелые врожденные пороки сердца и лимфатические нарушения;

пациентки с кариотипом 45,X/46,XX и другими формами мозаицизма чаще имеют спонтанную беременность. Характерны выкидыши на ранних сроках беременности;

пациентки с 45,X/46,XX мозаицизмом, диагностированным постнатально, имеют более выраженные клинические проявления, чем выявленные пренатально (случайное кариотипирование по другим показаниям, например, у возрастных первородящих);

пациентки с мозаицизмом 45,X/47,XXX имеет более «мягкий» фенотип; наличие Y-хромосомы, определенной с помощью стандартного кариотипирования или FISH, связано с повышенным риском гонадобластомы; кольцевая X-хромосома иногда ассоциируется с различной степенью умственной отсталости, но умственная отсталость не всегда коррелирует с наличием кольцевой X-хромосомы или с отсутствием XIST (X-неактивный специфический транскрипт).

Современные исследования показали, что гены, расположенные на локусах p11.1-11.3 b 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 (Xp22.2 и Xp22.3). SHOX ген 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 SHOX гена может служить одной из причин многочисленных скелетных аномалий при данном синдроме (деформации Маделунга, микрогнатии, укорочения метакарпальных костей, вальгусной деформации, высокого неба).

Клинические проявления СШТ

Широкий клинический спектр проявлений СШТ варьируется от классического фенотипа со типичными стигмами дисэмбриогенеза до фенотипа без явных или минимальных наблюдаемых признаков. Это обуславливает разный возраст диагностики синдрома с пиками в периоде внутриутробного развития, младенчества, предпубертата (8–12 лет) и пубертата, у молодых взрослых.

Основными диагностическими критериями синдрома являются:

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

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

Параметр/система/орган	Частота	Клинический признак	Частота
Рост	80-100%	Яичники	80-100%
Низкорослость при рождении		Дисгенезия гонад	
Низкорослость после рождения			
Шея	60-79%	Грудная клетка	60-79%
Короткая, широкая		Бочкообразная форма или	
Низкий рост волос		Воронкообразная форма	
Крыловидные складки		Гипертелоризм сосков	
Мочевыводящая система	60-79%	Кожа	60-79%
Тазовая эктопия почки		Лимфатический отек кистей и стоп	
Односторонняя ренальная аплазия		Пигментные невусы	
Подковообразная почка		Гипертрихоз	
Аномалия почечных сосудов, мочеточников		Дисплазия ногтей	

Ротовая полость	60-79%	Изменение дерматоглифики	
Готическое небо		Алопеция	
Микрогнатия		Витилиго	
Костный скелет	40-59%	Сердечно-сосудистая система	40-59%
О-образное искривление рук (деформация локтевых суставов), голеней		Аортальный стеноз	
Укорочение 4-й и 5-й пястной или предплюневой костей		Аневризма/дилатация аорты	
Сколиоз		Двустворчатый аортальный клапан	
Остеопороз		Артериальная гипертензия	
Уши	40-59%	Глаза	20-39%
Деформация ушных раковин		Птоз	
Воспаление среднего уха		Эпикант	
Глухота		Миопия	
Низкое расположение ушных раковин		Косоглазие	

Рассмотрим основные диагностические признаки данного синдрома 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-х лет с последующим постепенным замедлением скорости роста к 14 годам. Это приводит к уменьшению длины тела пациентки от нормальной ростовой перцентили в среднем на 20 см. 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 гормоном роста, составляет 142,0 - 146,8 см.

На рисунках в приложениях 1 и 2 представлены соматограмма и кривая скорости роста для здоровых девочек и девочек с СШТ. На соматограммах видно, что верхняя граница показателей роста у пациенток с СШТ приближается к 3-й перцентили 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(i) или мозаицизм 45,X/46,XX.

Выявлена достоверная 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

В настоящее время нет абсолютно точных методик прогнозирования конечного роста при СШТ. Наиболее распространенным является способ, 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:

Конечный рост пациента с СШТ (см) = (0,63 x генетический рост ребенка (см) + 39,5 (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 в 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 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, как правило, является неполным и незавершенным. Спонтанное половое развитие при СШТ в большинстве случаев не приводит к нормальному и длительному функционированию яичников. 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 (сообщается о 40 женщинах, имевших 100 самостоятельных беременностей, из которых 68 закончились рождением здоровых детей).

Пациентки с мозаицизмом 45,X/46XY 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. При отказе от ее проведения рекомендовано динамическое наблюдение с контрольной сонографией, включая доплеровскую сонографию гонад.

Гормональный статус пациентов с СШТ

Соматотропная функция

У большинства пациенток с СШТ исследования стимулированной соматотропной функции при проведении фармакологических проб выявили адекватный или близкий к нормальным показателям максимальный выброс ГР. Рядом авторов установлена сниженная биоактивность и наличие изоформ соматотропного гормона. Другие авторы отмечают, что уровень ИФР-1 в сыворотке у девочек с СШТ сопоставим с концентрацией у здоровых детей, что говорит об нормальной способности эндогенного ГР стимулировать синтез ИФР-1. Уменьшение секреции соматотропного гормона у девочек с СШТ в возрасте должного, но не наступившего пубертата, вероятно обусловлено гипоэстрогенизацией и компенсируется при заместительной терапии низкими дозами эстрогенов.

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 первых недель жизни девочек с данным синдромом сохраняются до 2-х 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 пациенток 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.

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. Описаны клинические случаи с выполнением криоконсервации 8–13 зрелых ооцитов после контролируемой гиперстимуляции яичников в возрасте 14–28 лет у пациенток с СШТ. Витрификация ооцитов в еще более молодом возрасте (около 12 лет) потенциально осуществима, но таких данных при СШТ не опубликовано. В настоящее время не зарегистрировано ни одной беременности после использования криоконсервированных ооцитов при СШТ, из-за отсутствия попыток беременности пациенток в силу молодого возраста. Биопсия кортикальной ткани яичника возможна в более молодом возрасте (самая младшая описанная в литературе пациентка 8-лет), но требует оперативного вмешательства и анестезии. Значимыми, но не облигатными прогностическими факторами для выявления ооцитов являются: мозаицизм, наличие спонтанного полового созревания, нормальные концентрации ФСГ и АМГ для возраста и стадии полового созревания. Однако, нет достаточных данных для рекомендации рутинного сохранения фертильности в возрасте до 12 лет у девочек с 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 аутологических ооцитов, повышенная материнская заболеваемость и смертность при идентифицируемых кардиальных факторах при зачатии аутологичными или донорскими ооцитами) или лечения бесплодия. Пациенты 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, 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 абберациями.

Углеводный обмен

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

Диагностика СШТ

Пренатальная диагностика

Аномалии половых хромосом, как правило, 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 кариотипа 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. Но эти тесты могут быть без патологии вместе с нормальной толщиной воротникового пространства. Т.о. единственным достоверным и облигатным критерием пренатальной диагностики заболевания является исследование кариотипа 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 абортос на ранних сроках беременности. Только около 1% эмбрионов с кариотипом 45,X достигают стадии зрелого плода. 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 (45,X/46,XX, 45,X/46,XXiq) клинические признаки синдрома могут отсутствовать. Степень мозаицизма не определяется пренатально, что делает практически невозможным прогнозирование фенотипа будущего ребенка, в том числе выраженность значимых проявлений: низкорослости, гипогонадизма и отсутствие фертильности. Поэтому при проведении пренатального генетического консультирования необходимо учитывать высокую вероятность расхождения между цитогенетическими нарушениями и характером клинических проявлений.

Преимплантационный генетический скрининг (ПГС) используется в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). В настоящее время он предлагается женщинам с привычным невынашиванием беременности или неудачных имплантациях эмбриона, используется в качестве метода отбора эмбрионов для увеличения частоты наступления беременности при ЭКО. Т.о. ПГС является дополнительным способом диагностики СШТ, что при более широком использовании в будущем может оказать значительное влияние на распространенность данного заболевания.

Решение о прерывании беременности при пренатальном выявлении СШТ принимать сложно. Важно, чтобы будущим родителям была предоставлена современная информация по СШТ в доступной форме. Врачи-генетики, участвующие в пред- и постдиагностическом консультировании, должны быть полностью информированы о прогнозе, осложнениях и качестве жизни пациентов с СШТ, а также о последних научных достижениях в лечении заболевания. Обсуждение результатов пренатальной диагностики синдрома с будущими родителями должно включать следующие пункты: вариабельность признаков заболевания, вероятность и выраженность низкорослости и первичной овариальной недостаточности, их лечение, особенности показателей интеллекта, способность к обучению и потенциальные психологические проблемы. Генетическое консультирование должно быть адаптировано к индивидуальным результатам обследования плода, т.к. решение прерывания беременности часто зависит от наличия и тяжести фенотипических признаков. Может быть полезным и разговор «равный с равными» (с семьями, в которых есть девочки с СШТ).

Постнатальная диагностика

В Международном консенсусе по ведению пациенток с СШТ предлагается новый подход к кариотипированию при диагностике заболевания. Согласно ему, показаниями к хромосомному анализу являются:

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/без двустворчатого аортального клапана), аномалии митрального клапана и синдром гипоплазии левых отделов сердца);

задержка полового созревания/менархе;

- бесплодие;
- характерные стигмы дисэмбриогенеза (лимфодема, крыловидные складки шеи, низкий рост волос, птоз, эпикант, микрогнатия, высокое готическое небо, ротированные ушные раковины);

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.

- 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.

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. 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 SRY (sex –determining region Y) гена, связанного с дифференцировкой гонад по мужскому типу. Но его выявление не служит достоверным критерием потенциального формирования гонадобластомы у детей с СШТ. Поэтому проведение рутинного скрининга на SRY 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	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	Стигмы дисэмбриогенеза Низкорослость (рост < 3-й перцентили или –2 сигмальных отклонения соматограммы) со снижением скорости роста (скорость роста <10-й перцентили для возраста) Врожденные пороки развития сердечно-сосудистой и других систем, характерные для СШТ
Пубертатный	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

Несвоевременно поставленные или пропущенные диагнозы СШТ являются серьезной социальной и медицинской проблемой, связанной с низким ростовым потенциалом при позднем старте терапии соматотропным гормоном и отсроченной по возрасту инициацией полового созревания. 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.

В идеале скрининг на СШТ должен быть частью существующих национальных программ скрининга новорожденных. Кариотипирование, считающееся золотым стандартом диагностики СШТ, имеет серьезные ограничения в качестве инструмента скрининга, учитывая длительное время обработки материала, высокую стоимость и потребность в специалистах. Предложено несколько молекулярных методов для неонатального скрининга СШТ, из которых наиболее перспективными являются пиросеквенирование и ПЦР в реальном времени. На сегодняшний день эти методы являются быстрыми при получении результата, но дорогостоящими. Кроме того, положительные результаты молекулярного скрининга потребуют обязательного подтверждения кариотипа. По мнению экспертов, целесообразность скрининга новорожденных на СШТ следует рассматривать после дополнительных усовершенствований методологии его проведения, количественного анализа его эффективности.

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. Синдром Нунан сходен фенотипически с СШТ (табл.4).

Синдром Нунан

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 160,0-162,0 см, девочек - 150,0-152,0 см. Секретция 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 страдает незначительно, отмечается позднее менархе.

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

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% 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	? доминантный тип

Обследование пациентов 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).

Расчет генетического роста для девочек (см) =
(рост отца + рост матери : 2) - 6,5 см (по J.M.Tanner,1986).

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

Клиническое обследование

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

2. *Антропометрические измерения*

Стандартное антропометрическое обследование ребенка включает: измерение роста (до 2-х 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 (приложение 1). Определяют скорость роста ребенка с СШТ (см/год) (приложение 2).

Рассчитывают стандартное отклонение роста ребенка (SDS) от средних показателей для нормальной популяции. SDS роста ребенка может применяться в качестве прогностического критерия окончательного роста пациента.

Расчет SDS =

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

Для каждого пациента 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 детей с СШТ разница между хронологическим и костным возрастом составляет 1-2 года. Рассчитывают и сравнивают показатели прогнозируемого и генетического (ростового коридора) роста 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 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. 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 Таннеру (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.

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 пациентов 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:

1. первичной диагностике заболевания;
2. 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 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 (/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 небо).

9. Оценка психосоциального развития (психолог, психоневролог 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. 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 минеральной плотности костной ткани (денситометрия).

11. Эндокринная система

Исследование соматотропной функции

При СШТ не исключается наличие дефицита гормона роста. У части пациентов стимуляционные пробы на СТГ могут быть проведены до подтверждения генетического диагноза.

Гормональная диагностика дефицита ГР проводится только пациентам, рост которых ниже 3-й перцентили для девочек с СШТ.

Для исключения соматотропной недостаточности до начала терапии препаратами ГР определяют уровни ИФР-1, ИФРСБ-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-х проведенных стимуляционных пробах.

Исследование тироидного статуса

Учитывая частое сочетание СШТ с аутоиммунным тиреоидитом со сниженной функцией щитовидной железы исследуют уровни ТТГ, свободной фракции Т4, 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 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 типа (наличие родственников 1-ой степени родства с диабетом 1 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.

Наблюдение пациентов с СШТ

Амбулаторное и стационарное наблюдение детей с СШТ проводится согласно приказа 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 (эстрогены/гестагены), оксандролоном 1 раз в 3 месяца (табл 5).

Таблица 5

Диагностика и лечение детей с СШТ в амбулаторных условиях (адаптировано)

Наименование нозологических форм заболеваний (шифр по МКБ-10)	Уровень оказания медицинской помощи	Объемы оказания медицинской помощи			Исход заболевания	
		обязательная	Диагностика			Лечение (необходимое), средняя длительность
			минимальная кратность	дополнительная		
Синдром Тернера (Q96)	Районный уровень (РУ)	<p>Длина и масса тела.</p> <p>Определение уровня глюкозы в крови.</p> <p>УЗИ органов малого таза.</p> <p>УЗИ органов брюшной полости.</p> <p>Консультация врача-акушера-гинеколога.</p>	<p>При каждом посещении.</p> <p>При верификации диагноза, далее по показаниям.</p> <p>УЗИ органов брюшной полости.</p> <p>Консультация врача-акушера-гинеколога.</p>	<p>Биохимическое исследование крови: АЛАТ, АСАТ, ОХ, ТГ, ЭКГ.</p> <p>Гормональное исследование крови: ФСГ, ЛГ, эстрадиол, тестостерон, пролактин.</p> <p>УЗИ щитовидной железы и региональных лимфатических узлов.</p>	<p>Лечение у врача акушера-гинеколога: заместительная гормональная терапия (эстрогены, гестагены). 1-й год – монотерапия эстрогенами: этинилэстрадиол 0,1 мкг/кг 1 раз/сутки 6 месяцев, затем 0,2-0,3 мкг/кг 1 раз/сутки 6 месяцев; 17β-эстрадиол внутрь 1 мг 1 раз/сутки 12 месяцев; гель 0,5 мг на кожу нижней части передней брюшной стенки 1 раз/сут постоянно или эстрадиола валерат внутрь 1мг 1 раз/сутки 12 месяцев по назначению врача-акушера-гинеколога на областном уровне (ОУ) или республиканском уровне (Республика Беларусь).</p> <p>Консультация детского эндокринолога на ОУ или Респ.У.</p>	Компенсация функции. Восстановление менструального цикла и фертильности.

ОУ		<p>Длина и масса тела.</p> <p>Гормональное исследование: ФСТ, ЛГ, эстрадиол, тестостерон, пролактин.</p> <p>УЗИ органов малого таза.</p> <p>Консультация врача-акушера-гинеколога (уролог).</p> <p>Определение уровня глюкозы в крови.</p> <p>Консультация врача-генетика (кариотип).</p>	<p>При каждом посещении.</p> <p>При верификации диагноза, далее – по показаниям.</p>	<p>Биохимическое исследование крови: глюкоза, АлАТ, АсАТ, электролиты (ионы калия, натрия хлора), кальций, ионизированный кальций, фосфор, ОХ, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, коэффициент атерогенности, мочеваая кислота.</p> <p>Гормональное исследование: ТТГ, св. Т4.</p> <p>Скрининг на целиакию.</p> <p>Эхокардиография. УЗИ щитовидной железы и региональных лимфатических узлов.</p> <p>УЗИ молочных желез.</p> <p>МРТ области гипофиза с контрастированием.</p>	<p>Лечение у врача-акушера-гинеколога: заместительная гормональная терапия (эстрогены, гестагены) - 1-й год – монотерапия эстрогенами:</p> <p>этинилэстрадиол 0,1 мкг/кг 1 раз/сутки 6 месяцев, затем 0,2-0,3 мкг/кг 1 раз/сутки 6 месяцев;</p> <p>17β-эстрадиол внутрь 1 мг 1 раз/сутки 12 месяцев; гель 0,5 мг на кожу нижней части передней брюшной стенки 1 раз/сут постоянно или эстрадиола валерат внутрь 1мг 1 раз/сут 12 месяцев по назначению врача-акушера-гинеколога.</p> <p>Консультация на Респ.У.</p> <p>При синдроме Тернера – направление на Республиканскую ВКК для назначения лечения гормонов роста (до старта терапии половыми гормонами или одно-временно). Лечение гормоном роста: начальная доза 0,33 мг/кг/нед п/к, при снижении скорости роста дозу</p>
----	--	---	--	---	--

					увеличить до 0,4 (0,46) мг/кг/нед п/к под контролем ИФР-1, костного возраста 1 раз в год, гликемии и инсулина в ПГТТ 1 раз в год по показаниям, гликированного гемоглобина - по показаниям. Лечение гормоном роста при наличии эффекта от проводимой терапии до закрытия зон роста
					Лечение у врача акушера-гинеколога: заместительная гормональная терапия (эстрогены, гестагены). 1-й год – монотерапия эстрогенами: этинилэстрадиол 0,1 мкг/кг 1 раз/сутки 6 месяцев, затем 0,2-0,3 мкг/кг 1 раз/сутки 6 месяцев; 17β-эстрадиол внутрь 1 мг 1 раз/сутки 12 месяцев; гель 0,5 мг на кожу нижней части передней брюшной стенки 1 раз/сут постоянно или эстрадиола валерат внутрь 1 мг 1 раз/сутки 12 месяцев по назначению врача-акушера-гинеколога на ОУ или РеспУ.
					Биохимическое исследование крови: АЛТ, АСАТ, электролиты (ионы калия, натрия, хлора), кальций, ионизированный кальций, фосфор, ЩФ, ОХ, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, коэффициент атерогенности, мочеваая кислота. Гормональное исследование крови: АМГ, секс-стероид-связывающий глобулин,
					При верификации диагноза, далее – по показаниям.
					При верификации диагноза, далее – по показаниям.
					Гормональное исследование крови: ФСГ, ЛГ, эстрадиол, ТТГ. Консультация врача-акушера-гинеколога (уролога).
					РеспУ

			<p>ингибин В, тестостерон, ДГЭА, 17 ОН-прогестерон, пролактин. Маркеры костного метаболизма (остеокальцин, β-Кросс-лапс, теопротеге-рин). Скрининг на целиакию. ПГТТ с определением глюкозы и инсулина. УЗИ щитовидной железы и региональных лимфатических узлов. УЗИ сердца, УЗИ почек. Денситометрия. МРТ области гипофиза с контрастированием. Консультация врача-генетика. Консультация онколога.</p>	<p>Определение показаний к хирургическому лечению.</p> <p>Направление на Республиканскую ВКК для назначения лечения гормонов роста (до старта терапии половыми гормонами или одно- временно): начальная доза 0,33 мг/кг/нед п/к, при снижении скорости роста дозу увеличить до 0,4 (0,46) мг/кг/нед п/к под контролем ИФР-1, костного возраста 1 раз в год, гликемии и инсулина в ПГТТ 1 раз в год по показаниям, гликированного гемоглобина - по показаниям. Лечение гормоном роста при наличии эффекта от проводимой терапии до закрытия зон роста</p>
--	--	--	---	--

Диагностика и лечение детей с СШТ в стационарных условиях

Наименование нозологических форм заболеваний (шифр по МКБ-10)	Уровень оказания медицинской помощи	Объемы оказания медицинской помощи			Исход заболевания	
		обязательная	Диагностика минимальная кратность	дополнительная		
						Лечение (необходимое), средняя длительность
Синдром Тернера (Q96)	ру	<p>Масса и длина тела.</p> <p>Стадия полового развития (по Таннеру).</p> <p>ЭКГ.</p> <p>УЗИ органов малого таза.</p> <p>УЗИ органов брюшной полости.</p> <p>Консультация врача-акушера-гинеколога.</p>	<p>При посту-плении.</p> <p>При посту-плении.</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>1</p>	<p>Биохимическое исследование крови: АЛАТ, АСАТ, ОХ, ТГ, кальций, фос-фор, глюкоза.</p> <p>Гормональное исследование крови: ФСГ, ЛГ, эстрадиол, тестостерон, ТТГ.</p> <p>УЗИ щитовидной железы и региональных лимфатических узлов.</p>	<p>Лечение у врача акушера-гинеколога - заместительная гормональная терапия (эстрогены, гестагены):</p> <p>- 1-й год – монотерапия эстрогенами:</p> <p>этинилэстрадиол 0,1 мкг/кг 1 раз/сутки 6 месяцев, затем 0,2-0,3 мкг/кг 1 раз/сутки 6 месяцев;</p> <p>17β-эстрадиол внутрь 1 мг 1 раз/сутки 12 месяцев; гель 0,5 мг на кожу нижней части передней брюшной стенки 1 раз/сут постоянно или эстрадиола валерат внутрь 1мг 1 раз/сутки 12 месяцев.</p> <p>10 дней.</p>	Улучшение состояния

	ОУ	<p>Масса и длина тела.</p> <p>Стадия полового развития (по Таннеру). ЭКГ.</p> <p>Гормональное исследование: ФСГ, ЛГ, эстрадиол.</p> <p>УЗИ органов брюшной полости.</p> <p>УЗИ органов малого таза.</p> <p>Консультация врачей: акушера-гинеколога (уролог), генетика (кариотип).</p>	<p>При поступлении.</p> <p>При поступлении.</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>1</p>	<p>Биохимическое исследование крови: глюкоза, АлАТ, АсАТ, электролиты (ионы кальция, фосфора), ОХ, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, коэффициент атерогенности, мочевиная кислота, глюкоза.</p> <p>Гормональное исследование: ТТГ, св. Т4, 17-ОН-прогестерон, АТ к ТПО. ИФР-1, прогестерон, пролактин, тестостерон. Эхокардиография. УЗИ щитовидной железы и региональных лимфатических узлов. УЗИ молочных желез. Рентгенограмма кисти и лучезапястного сустава (костный возраст). МРТ области гипофиза с контрастированием. ППТТ.</p>	<p>Лечение у врача-акушера-гинеколога: заместительная гормональная терапия (эстрогены, гестагены) - 1-й год – монотерапия эстрогенами: Этинилэстрадиол 0,1 мкг/кг 1 раз/сутки 6 месяцев, затем 0,2-0,3 мкг/кг 1 раз/сутки 6 месяцев; 17β-эстрадиол внутрь 1 мг 1 раз/сутки 12 месяцев; гель 0,5 мг на кожу нижней части передней брюшной стенки 1 раз/сут постоянно или эстрадиола валерат внутрь 1мг 1 раз/сут 12 месяцев.</p> <p>По заключению Республиканского ВКК - лечение гормоном роста (до старта терапии половыми гормонами или одновременно): начальная доза 0,33 мг/кг/нед п/к, при снижении скорости роста дозу увеличить до 0,4 (0,46) мг/кг/нед п/к. 14 дней.</p>	<p>Компенсация функции Восстановление менструального цикла и фертильности.</p>
--	----	---	--	---	---	--

	РеспУ	<p>Масса и длина тела.</p> <p>Стадия полового развития (по Таннеру).</p> <p>Гормональное исследование крови: ФСГ, ЛГ, эстрадиол, ТТГ.</p> <p>УЗИ органов малого таза.</p> <p>Консультация врача-акушера-гинеколога (уролога).</p>	<p>При поступлении.</p> <p>При поступлении.</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>1</p>	<p>Биохимическое исследование крови: АлАТ, АсАТ, ионизированный кальций, фосфор, ЩФ, ОХ, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, коэффициент атерогенности, мочевого кислота, глюкоза.</p> <p>Гормональное исследование крови: секс-стероид-связывающий глобулин, АМГ, ингибин В, св. Т4, АТ к ТПО, ИФР-1, прогестерон, ДГЭА, 17 ОН-прогестерон, про-лактин.</p> <p>Маркеры костного метаболизма (остеокальцин, β-Кросс Лапс, остеопротегерин).</p> <p>ПГТТ с определением глюкозы и инсулина крови.</p>	<p>Лечение у врача-акушера-гинеколога - заместительная гормональная терапия (эстрогены, гестагены). 1-й год – монотерапия эстрогенами:</p> <p>этинилэстрадиол 0,1 мкг/кг 1 раз/сутки 6 месяцев, затем 0,2-0,3 мкг/кг 1 раз/сутки 6 месяцев;</p> <p>17β-эстрадиол внутрь 1 мг 1 раз/сутки 12 месяцев; гель 0,5 мг на кожу нижней части передней брюшной стенки 1 раз/сут постоянно или эстрадиола валерат внутрь 1мг 1 раз/сут 12 месяцев.</p> <p>По заключению Республиканского ВКК - лечение гормоном роста (до старта терапии половыми гормонами или одновременно): начальная доза 0,33 мг/кг/нед п/к, при снижении скорости роста дозу увеличить до 0,4 (0,46) мг/кг/нед п/к.</p>
--	-------	---	--	--	--

Лечение детей с СШТ

Основными задачами лечения пациенток с СШТ является 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 пациентов 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) удастся 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 является: рост ребенка ниже 3-й перцентиля соматограммы для здоровых сверстников; наличие задержки роста (например, скорость роста ниже 50-й 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 пациентов 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 (2,0 мг/м²) при неблагоприятном прогнозе роста.

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. Показатель ИФР-1 не должен превышать 2 SDS (стандартных отклонения) для возраста, при уровне ИФР-1 более 3 SDS, требуется снижение дозы препарата ГР. Если значение ИФР-1 находится в

интервале от +2SDS до +3SDS, решение об уменьшении дозы соматропина принимается с учетом оценки других параметров.

Наиболее эффективным режимом терапии ГР пациентов 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. Ответ на терапию СТГ зависит от ряда факторов: генетически детерминированного роста, выраженности низкорослости, возраста начала и продолжительности лечения до инициации пубертата, дозы препарата ГР. Однако четкие предикторы эффективности терапии ГР у детей с СШТ разного возраста не установлены.

Зависимость эффективности терапии ГР и конечного роста девочек с СШТ от варианта кариотипа является предметом дискуссии и описана на небольших выборках пациентов. Зависимость показателей конечного роста от варианта кариотипа не установлена. В ряде исследований сообщается об ухудшении ростового прогноза у пациенток с моносомией по короткому плечу X-хромосомы, В других работах более значимое отставание в росте отмечено у пациенток с кольцевой X-хромосомой и изохромосомой по длинному плечу X-хромосомы, и, в меньшей степени, с кариотипом 45,X, чем у девочек с мозаичным кариотипом 45,X/46,XX. Обсуждается, что гаплонедостаточность неизвестного гена короткого плеча X-хромосомы увеличивает риск задержки внутриутробного и постнатального роста и снижает эффективность терапии ГР.

Одним из основных факторов, определяющих окончательный прогноз роста у пациенток с СШТ, является динамика антропометрических показателей на первом году применения ГР: максимальная скорость роста отмечается в течение первого года терапии соматропином и снижается в последующем, оставаясь значительно больше, чем до лечения. Установлено, что скорость роста увеличивается в течение первых 4 лет лечения ГР, достигнув максимума в течение первого года. После четвертого года терапии годовая динамика роста постепенно уменьшается до минимальной.

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 гормон роста – чем он длительнее, тем больше накопленный потенциал роста. Кроме того, на фоне применения ГР у девочек с СШТ допубертатного возраста отсутствует ускоренное костное созревание. Учитывая, что у 90% девочек с кариотипом 45,X к 5-летнему возрасту отмечено снижение показателей роста менее 5-го перцентиля, назначение соматропина обосновано уже при замедлении темпов роста. 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/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 положительно влияет не только на ростовой прогноз, но и улучшает пропорции тела, способствует нормализации диастолического артериального давления и показателей липидного обмена (ОХ, ЛПНП и ЛПВП), уменьшению степени выраженности абдоминального ожирения со снижением инсулинорезистентности.

В долгосрочных клинических исследованиях не отмечено отрицательного эффекта лечения ГР при СШТ в отношении факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, углеводного и жирового обмена, минерализации костной ткани. В единичных работах установлено уменьшение чувствительности к инсулину через 5 лет после прекращения применения ГР, что указывает на необходимость контроля углеводного обмена при назначении препаратов соматропина. Имеются данные о повышенном риске внутрочерепной гипертензии и эпифизеолиза головки бедренной кости на фоне использования ГР у девочек с СШТ по сравнению с детьми с соматотропной недостаточностью или идиопатической низкорослостью. Развитие и прогрессия сколиоза чаще встречались при СШТ, чем при других нарушениях роста, требующих лечения гормоном роста. Это может быть обусловлено быстрым ускорением линейного роста при использовании соматропина. Зарегистрированы случаи неоплазии у пациенток с СШТ, получающих ГР, но данных об увеличении риска новообразований по сравнению с другими нозологиями нет.

Анаболические стероиды

Анаболический стероид нового поколения (неароматизированный андроген - оксандролон) имеет минимальные нежелательные реакции. 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 пациентов 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-й перцентили для пациентов с СШТ), не получавших ранее лечение ГР.

Начальная доза оксандролона составляет 0,03 мг/кг/сутки, поддерживающая доза - не выше 0,05 мг/кг/день, если диагноз СШТ

(и, следовательно, начало лечения ГР) установлен поздно и/или есть неудовлетворительный ростовой прогноз только при стандартной дозе ГР. Лечение оксандролоном следует рекомендовать до начала терапии эстрогенами.

Не рекомендуется применение оксандролона при костном возрасте ребенка до 7 лет или хронологическом возрасте менее 8 лет. У пациентов, получающих лечение этим препаратом, проводят мониторинг скорости роста, возможность нежелательных реакций (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.

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.

Вопрос о сроках и режимах назначения гормональной терапии половыми стероидами при СШТ остается дискуссионным. В соответствии с международными рекомендациями по диагностике и лечению СШТ (2016 год) назначение эстрогенов следует иницировать 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. При нормальных для возраста концентрациях гонадотропных гормонов в крови целесообразно динамическое наблюдение.

Лечение половыми стероидами начинают при высоких значениях гонадотропинов. Показатели АМГ и ингибина В, продуцируемых клетками гранулёзы, 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 (эстрадиол валериат, 17-β эстрадиол, этинил эстрадиол) (таблица 6). Применение низких доз эстрогена 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. Это позволяет избежать опасного уровня метаболитов эстрогенов в плазме крови. Кроме того, трансдермальный путь введения эстрогенов сводит к минимуму печеночную циркуляцию их активных метаболитов.

Начальная доза эстрадиола составляет 1/10 (0,2 мг) или 1/8 (0,25 мг) от взрослой дозы (2 мг), с увеличением в течение 2-3 лет. Дозу эстрогенов увеличивают каждые 6 месяцев, достигая полной заместительной через 2-3 года. Во время лечения эстрогенами рутинный мониторинг сывороточных уровней ЛГ или ФСГ не рекомендуется, т.к. их концентрация остается повышенной при первичном гипогонадизме, пока не будут назначены более высокие дозы эстрогена. Титрация дозы препаратов проводится на основании уровней эстрадиола в крови, полученных с использованием высокочувствительных лабораторных методов. В настоящий момент оптимальная концентрация эстрадиола для сохранения ростового потенциала девочек с СШТ не установлена. Необходимость коррекции эстрогенотерапии основывается на данных клинического осмотра, возраста пациентки и прогнозируемого роста.

Затем переходят на дозы для молодых женщин (2 мг/сут эстрадиола внутрь, 0,1 мг/сут трансдермального эстрадиола или 2,5 мг/мес эстрадиола дидропионата для в/м введения).

После появления первой менструации или через 2 года от начала эстрогенотерапии целесообразно для нормального развития матки и молочных желез подключение прогестерона. Длительная монотерапия эстрогенами ассоциирована с риском рака эндометрия. В последующем рекомендуется переход на циклический режим или использование комбинированных препаратов для заместительной гормональной терапии.

Таблица 6

Дозировка эстрогенных препаратов

Препарат	Начальная пубертатная доза	Взрослая доза
Трансдермальные E2	3-7 мкг/сут	25-100 мкг/сут
Микронизированный оральнй 17β E2	0,25 мг/сут	1-4 мг/сут
Этинилэстрадиол (EE)	2 мкг/сут	10-20 мкг/сут
Депо E2	0,2 мг/сут	2 мг/сут

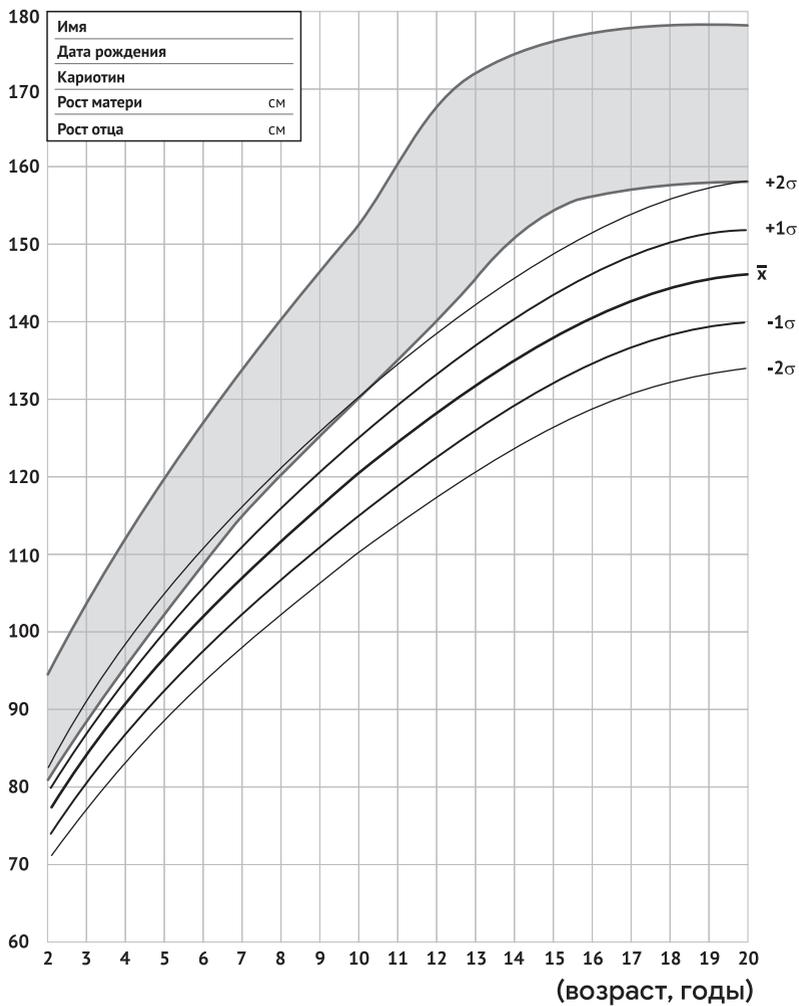
Скрининг тромбоземболического риска следует проводить только у девочек с СШТ с отягощенным индивидуальным или семейным анамнезом.

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 минеральной плотностью костной ткани (МПК). Причинами снижения МПК являются длительный дефицит гормонов (в особенности эстрогенов), аномалии X-хромосомы (гаплонедостаточность SHOХ-гена) и другие факторы (например, низкая физическая активность вследствие скелетно-мышечной дисплазии). Нормальные показатели половых стероидов в крови повышают активность остеобластов и снижают скорость костного ремоделирования. Это приводит к увеличению МПК и позволяет предотвратить остеопороз.

Не установлено корреляции между показателями МПК и вариантом кариотипа при СШТ. У девочек с СШТ со спонтанным пубертатом не нарушено формирование костной массы и отмечена нормальная МПК.

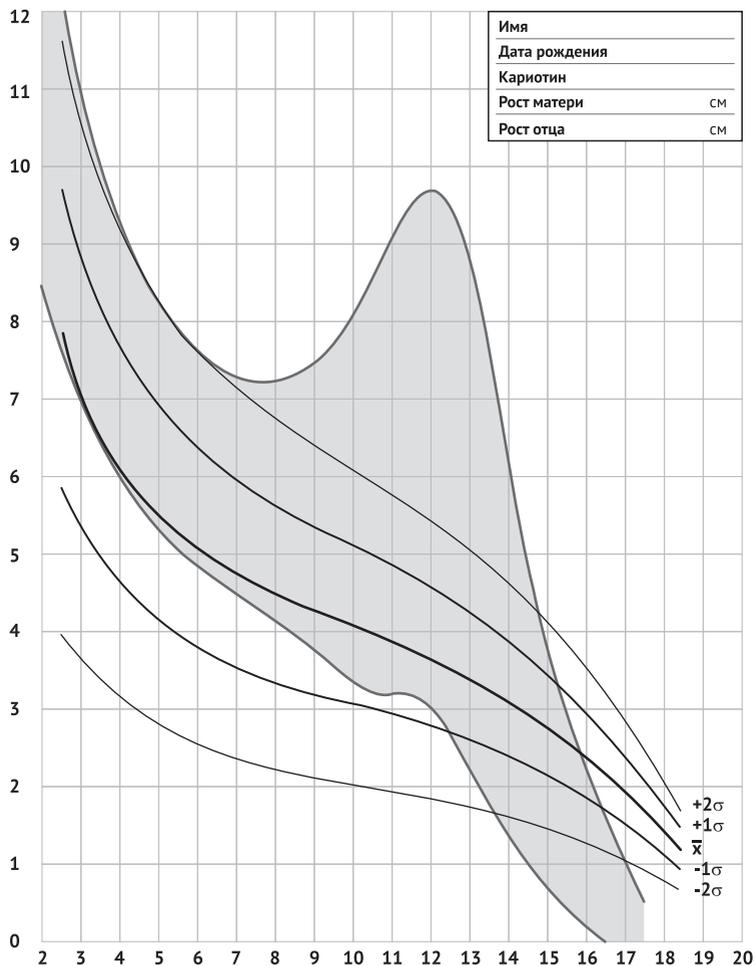
Приложение 1

Соматограмма: синдром Шерешевского-Тернера (см)



Приложение 2

Кривая скорости роста: синдром Шерешевского-Тернера (см)



Учебное издание

Солнцева Анжелика Викторовна

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
СИНДРОМА ШЕРШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА
У ДЕТЕЙ**

Пособие для врачей

Ответственная за выпуск А.В. Солнцева
Редактор

Пособие подготовлено при поддержке компании Сандоз