

**Утверждены**  
**на заседании профильной комиссии**  
**в рамках IX Всероссийской научно-практической**  
**конференции по детской эндокринологии**  
**Архангельск, июнь 2013 г**

**Федеральные клинические рекомендации (протокол) по ведению пациенток с синдромом Шерешевского-Тернера**

**Подготовлено главным научным сотрудником**  
**Института детской эндокринологии**  
**ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России:**  
**д.м.н. Волеводз Н.Н.**

## **ОГЛАВЛЕНИЕ**

<b>Методология</b>	<b>3</b>
<b>Этиология</b>	<b>7</b>
<b>Клиническая картина заболевания</b>	<b>8</b>
<b>Диагностика</b>	<b>17</b>
<b>Медицинское обследование больных с СШТ</b>	<b>23</b>
<b>Лечение</b>	<b>29</b>
<b>Ведение пациенток с СШТ в педиатрической практике</b>	<b>33</b>
<b>Ведение взрослых пациенток с СШТ</b>	<b>36</b>
<b>Заключение</b>	<b>38</b>
<b>Литература</b>	<b>39</b>

# 1. Методология

## Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

Поиск в электронных базах данных.

## Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов

- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл.1).

## Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (Таблица 1):

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Метаанализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических

	ских ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (например: описание случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

### **Методы, использованные для анализа доказательств:**

- - обзоры публикуемых мета-анализов;
- - систематические обзоры с таблицами доказательств.

### **Описание методов, использованных для анализа доказательств:**

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

### **Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:**

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл.1).

### **Таблицы доказательств:**

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

### **Методы, использованные для формулирования рекомендаций:**

Консенсус экспертов.

### **Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (таблица 2):**

Сила	Описание
A	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчи-

	<p>вость результатов,</p> <p>Или группа доказательств, включающие результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов</p>
В	<p>Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов.</p> <p>Или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+</p>
С	<p>Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов.</p> <p>Или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++</p>
Д	<p>Доказательства уровня 3 или 4.</p> <p>Или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+</p>

### **Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)**

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

#### **Экономический анализ:**

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

#### **Метод валидации рекомендаций:**

- - Внешняя экспертная оценка.
- - Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензиро-

ваны независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых педиатров в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

### **Консультации и экспертная оценка:**

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для дискуссии в предварительной версии на Конгрессе эндокринологов 20-22 мая 2013 г (г.Москва), на конференции детских эндокринологов 22-23 июня 2013 г. (Архангельск). Предварительная версия выставлена для широкого обсуждения на сайте ФГБУ ЭНЦ, для того, чтобы лица, не участвующие в конгрессе и конференциях, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

### **Рабочая группа:**

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации проанализированы членами рабочей группы, с целью оценить, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Сила рекомендаций (A-D) приводится при изложении текста рекомендаций.

## 2. Этиология

Синдром Шерешевского-Тернера (СШТ) обусловлен полной или частичной X-моносомией, представленной во всех или же в части клеток организма. Связь заболевания с нарушением одной X-хромосомы была установлена Фордом в 1959 году. Это хромосомное заболевание встречается с частотой 1:2000 - 1:2500 новорожденных девочек.

Хромосомные аномалии при данном синдроме проявляются в виде отсутствия одной из двух хромосом X: делеции части одной хромосомы X или транслокации в пределах одной хромосомы X, также возможны различные мозаичные варианты, когда хромосомный набор частично сохранен. Только 1% эмбрионов с кариотипом 45XO достигают стадии плода, остальные не достигают 28 недель гестации, около 10% спонтанных абортс связано с моносомией X.

У некоторых пациентов возможно присутствие хромосомы Y (полное или частичное) в ряде клеток (вариант 45X/46XY клинически проявляется вирилизацией, отмечается смешанная дисгенезия гонад, что является фактором риска в развитии гонадобластомы). Обычно с целью диагностики СШТ проводится исследование периферических лимфоцитов, однако оно неспособно определить делеции и транслокации хромосом (D).

Использование хромосомного зондирования выявляет, такие изменения кариотипа как делеция или наличие изохромосомы, и в случае СШТ показывает, что полная моносомия 45X встречается только у 50–60% больных. На сегодняшний день установлено, что не существует четкой корреляции между генотипом и фенотипом при СШТ (D).

### **3. Клиническая картина заболевания**

Клинические проявления СШТ чрезвычайно разнообразны, и степень их выраженности крайне вариабельна. К основным и наиболее постоянным клиническим характеристикам СШТ относятся задержка роста, гипергонадотропный гипогонадизм и целый ряд врожденных аномалий: крыловидные складки шеи, низкий рост волос, птоз, эпикант, высокое готическое небо, роторированные ушные раковины. При данном заболевании наблюдается целый ряд аномалий различных органов и систем.

#### **Рост**

Нарушение роста наблюдается в 95%—100% случаев СШТ. Отставание в росте проявляется внутриутробной задержкой роста в пределах 1–1,5 SD по отношению к здоровой популяции, низкой скоростью роста (ниже  $-2$  SD), начиная с 3 лет, отсутствием ростового скачка в пубертатном возрасте. Все это приводит к низкому конечному росту, который в среднем на 20 см ниже общепопуляционного (D).

При оценке роста девочек с СШТ используются специальные перцентильные таблицы и кривые роста. (Рис 1).

При СШТ в течение первых 3 лет жизни отмечается отставание костного возраста от хронологического. Затем примерно до 10 лет костный возраст увеличивается соответственно хронологическому. Однако после 10–12 лет снова отмечается задержка созревания скелета, что обусловлено дефицитом эстрогенов.

Недостаточность роста при СШТ обусловлена сочетанием скелетной дисплазии, хромосомных нарушений и внутриутробной задержки роста. Патология SHOX гена может являться причиной низкорослости при СШТ, а также ассоциирована с деформациями скелета (деформация Маделунга, вальгусная деформация локтевых суставов, микрогнатия, высокое небо и укорочение конечностей и пястных костей).



Средняя величина конечного роста при СШТ варьирует в различных популяциях от 140-147 см. Влияние вариабельности кариотипа на конечный рост девочек не доказана. Однако имеются данные о более благоприятном ростовом прогнозе при кариотипе, содержащем изохромосому X(i), или мозаичный вариант 45,X/46,XX. Существенно влияет на показатель конечного роста детей с СШТ рост родителей пациенток (чем выше родители, тем лучше ростовой прогноз) и возможный спонтанный пубертат, способствующий быстрому ускорению костного созревания.

### *Прогнозирование конечного роста*

В настоящее время наиболее распространен способ, при котором рост отмечается на перцентильной кривой для больных СШТ и индивидуальная ростовая кривая продолжается соответственно графику до ожидаемого конечного роста. Наблюдения за больными с СШТ показали, что этот способ достаточно надежен (D).

### **Нарушения репродуктивной системы**

Отсутствие собственного пубертатного развития характерно для пациенток с СШТ, хотя у 30% девочек, преимущественно с мозаичным вариантом кариотипа, может отмечаться частичный собственный пубертат, и у единичных пациенток возможна самостоятельная беременность (D).

Гипогонадизм при СШТ обусловлен первичной яичниковой недостаточностью. Вторичное оволосение развивается спонтанно у всех девочек с СШТ к 12–13 годам под влиянием надпочечниковых андрогенов, а отсутствие роста молочных желез, увеличения размеров матки и нормального развития влагалища обусловлено отсутствием выработки эстрогенов яичниками.

### **Кожа, дериваты**

На коже у больных с СШТ отмечают многочисленные доброкачественные невусы, которые обычно появляются после 3-4 лет. Величина их различна от малозаметных до крупных, выступающих над поверхностью. Неву-

сы имеют тенденцию к росту в период пубертата. Их удаление имеет обычно только косметическое значение, при этом необходимо учитывать повышенный риск развития келоидных рубцов и сопоставлять это с необходимостью косметической коррекции. Иногда отмечается гипертрихоз, особенно на разгибательной поверхности предплечий. Возможно появление алопеции на поверхности головы. Частым признаком при СШТ является витилиго.

Лимфатический отек кистей и стоп у новорожденного позволяет диагностировать СШТ уже в родильном доме. Лимфатический отек держится от нескольких дней до 2-3 лет. С возрастом чаще всего лимфатические отеки исчезают. Однако при нагрузке (длительная ходьба, переохлаждение и др.) могут вновь появляться.

Появление лимфатических отеков связывают с аномалией развития лимфатических сосудов - гипоплазией и аплазией поверхностных сосудов, а также с гипоплазией анастомозов, соединяющих поверхностные и глубокие лимфатические сосуды. В редких случаях требуется хирургическое вмешательство в виде ангиопластики. Однако хирургическое лечение применяется по особым показаниям, так как его эффективность на сегодняшний день не доказана. Есть предположения, что лимфатический отек отвечает за возникновение таких характерных черт, как крыловидные складки шеи и изменения аорты.

Для СШТ характерен низкий уровень роста волос на шее сзади. Иногда отмечается усиленный рост волос на теле, особенно на разгибательной поверхности предплечий. Отмечаются аномалии в строении ногтей. Ногти на пальцах деформированы: узкие и короткие, глубоко сидят на ногтевом ложе.

### **Область шеи**

У больных с СШТ чаще всего форма шеи короткая и широкая. «Классическим» внешним признаком синдрома являются крыловидные складки на шее - *pterygium coli*, выраженность которых варьирует. Достаточно часто после косметической операции по удалению кожных складок образуются по-

слеоперационные келоидные рубцы.

## **Грудная клетка**

Характерна широкая грудная клетка с хорошо развитой мускулатурой. Соски втянуты, отмечается их гипертелоризм (широко посаженные соски, расположены ближе к боковой поверхности), возможно формирование воронкообразной (втянутой) грудной клетки.

## **Костная система**

Аномалии в строении кистей рук выражаются в укорочение IV и V пальцев кистей рук, особенно укорочены и расширены дистальные фаланги, отмечаются укорочение метакарпальных костей. Иногда у части больных пятый палец нередко искривлен. Укорочение III—V пальцев может наблюдаться и на стопе.

Классическим признаком СШТ считается девиация локтевых суставов (*subitus valgus*), при которой угол между осью плеча и осью предплечья составляет более 15 градусов. Это обусловлено нарушениями развития скелета, в частности лучевой и плечевой кости, участвующих в образовании локтевого сустава. Однако при рентгенографии редко выявляются аномалии строения костей локтевого сочленения. Типичны также искривления костей голени (*genu varum*).

Рентгенография часто демонстрирует изменения в позвоночнике: сниженную высоту первого шейного позвонка; изменения тел позвонков, характерных для болезни Шейермана и др. Сколиоз развивается у 10% девочек с СШТ. Возможно, эти изменения связаны с дисплазией эпифизов, они могут усугублять низкорослость при СШТ. У девочек с этим синдромом повышен риск врожденной дисплазии тазобедренного сустава.

Микрогнатия обычно не имеет функционального значения. Однако в ряде случаев имеют место аномалии роста зубов, которые требуют вмешательства ортодонта.

В последние годы все больше сообщений о развитии остеопении и ос-

теопороза у больных с СШТ. Частота переломов у взрослых больных выше, чем у здоровых, и половина этих переломов происходят в местах, характерных для остеопороза (запястье, позвоночник, шейка бедра).

Нарушения формирования костей возникают еще в детском возрасте и затрагивают преимущественно кортикальный слой. Дефицит кортикального слоя сочетается с медленным внутрикостным обменом. Остеопения в трабекулярных зонах развивается в середине или в конце пубертата и сохраняется во взрослом возрасте. У взрослых отмечают повышенный внутрикостный обмен.

Патогенез остеопороза при СШТ до конца не ясен. Он может быть прямым результатом отсутствия генетического материала X-хромосомы, в результате чего остеобласты, возможно, продуцируют дефектный матрикс. Эта гипотеза может быть подтверждена после картирования X-хромосомы.

Формированию остеопороза, несомненно, способствуют характерные для СШТ гормональные нарушения. Отсутствие должного уровня эстрогенов в пубертате не дает толчка эндоостальному росту кортикального слоя костей и вызывает нарушение построения трабекулярной части кости. Также без роста уровня эстрогенов у больных с СШТ не происходит активизации системы гормон роста- инсулиноподобный фактор роста 1 (ГР-ИФР-1) в пубертате. Относительный недостаток ГР и ИФР-I ведет к недостаточному костеобразованию, так как эти гормоны оказывают прямое действие на этот процесс.

Адекватная терапия половыми стероидами позволяет сделать остеопороз менее выраженным, чем без лечения или при недостаточной или нерегулярной терапии (D).

Наибольший эффект коррекции остеопороза дает применение препаратов р-ГР, начиная с препубертатного возраста. Такая терапия позволяет достичь необходимого пика костной массы к концу пубертата, который должен обеспечиваться экзогенным введением эстрогенов. Чтобы сохранить минеральную плотность кости, необходимо долговременное лечение эстрогенами

и прогестинами взрослых больных (D).

Рекомендуется предпринимать дополнительные усилия для предотвращения остеопороза: обеспечить достаточное поступление кальция в организм, поддерживать нормальный вес тела.

### **Сердечно-сосудистая система**

В 30% случаев встречаются врожденные пороки сердца (ВПС), преимущественно левого отдела. Развитие ВПС связывают с нарушением формирования лимфатической системы. Чаще всего встречаются коарктация аорты (30%) и бicuspidальный аортальный клапан (30–50%), менее чем в 5% встречается дилатация корня аорты. Своевременное выявление и при необходимости хирургическая коррекция ВПС и аорты предупреждает развитие осложнений, угрожающих жизни пациенток.

В остальных случаях отмечаются функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы - артериальная гипертензия, пролапс митрального клапана. Менее чем в 5% встречается дилатация корня аорты, возникающая на фоне коарктации аорты и других пороков сердца, в результате реконструктивных операций, особенно в сочетании с артериальной гипертензией. Это очень опасное состояние может привести к разрыву аорты. Данная патология вызывает у больных повышение артериального давления. Своевременное выявление и при необходимости хирургическая коррекция предупреждает развитие осложнений, угрожающих жизни пациентки. -

Артериальная гипертензия часто сопутствует СШТ даже при отсутствии пороков сердечно-сосудистой системы или патологии почек. Причинами АГ при СШТ могут быть развитие ожирения, СД 2 типа, лимфедема, повышение активности ренина плазмы. Это обуславливает необходимость систематического контроля артериального давления у таких пациентов. Поддержание нормального веса тела является важной мерой профилактики и лечения гипертонии (D).

### **Орган зрения**

Функционально незначимые особенности строения век включают в себя наличие «третьего века» (эпиканта), а также незначительное опущение века (птоз) и косоглазие (страбизм). Часто встречается нарушение зрения в виде гиперметропии и амблиопии, которые, как правило, поддаются коррекции с помощью очков или контактных линз (D).

## **Орган слуха**

Аномалии строения ушных раковин иногда представляют косметическую проблему и требуют помощи косметических хирургов. Среди популяции девочек с СШТ с высокой частотой по сравнению с популяцией здоровых детей встречаются средние отиты, манифестация которых приходится на возраст от 1 до 6 лет (пик - в 3 года). Вероятно, это связано с аномалиями строения и расположения евстахиевой трубы, что приводит к нарушенной вентиляции среднего уха. Высока опасность осложнений в виде мастоидита и холестеатомы. Тактика лечения инфекционных отитов при этом синдроме должна быть максимально агрессивной, чтобы избежать последующих осложнений.

Также характерным является нарушение слуха в виде прогрессирующей нейросенсорной или кондуктивной тугоухости, которая может появиться с 6-летнего возраста. Чаще снижение слуха наблюдается у взрослых с СШТ после 35 лет (выраженное в 15% случаев, у 60% наблюдаются небольшие отклонения). Эта особенность требует особого постоянного внимания врача и своевременной коррекции. Нарушение слуха у ребенка влечет за собой отставание в психомоторном развитии ребенка - развитии речи и интеллекта.

Нарушения речи могут быть даже при отсутствии нарушений слуха, это чаще всего носовой или высокий оттенок голоса, обусловленный строением речевого аппарата - высокое «готическое небо» (D).

## **Почки и система мочевыделения**

Пороки мочевыделительной системы при СШТ довольно частое явление, они встречаются в 40-59% случаев. Обычно они затрагивают почки, мо-

четочки или кровеносные сосуды почек. Наиболее типична для СШТ подковообразная почка, при которой две почки срастаются, обычно нижними полюсами. Другие варианты пороков развития включают одно- или двухстороннюю гипоплазию почек, удвоение лоханки и мочеточников, изменение числа почечных вен или артерий, их нетипичное расположение (D) .

Часто эти пороки развития не ведут к ухудшению функционирования мочевыделительной системы, но они могут приводить к артериальной гипертензии, способствовать развитию инфекций мочевыводящих путей.

### **Умственное развитие и обучаемость. Психологические проблемы.**

Уровень умственного развития варьирует у больных с СШТ так же, как в остальной популяции. Исключения составляет очень малое число пациентов с кольцевой X-хромосомой, которые могут иметь выраженную умственную отсталость.

Ряд исследователей отмечает возможность появления специфических психологических проблем при этом заболевании. Так, у некоторых больных при выполнении тестов на коэффициент умственного развития IQ показатели невербальной части тестов были ниже среднего.

В процессе обучения девочек с СШТ выявляется достаточная усидчивость, но трудности возникают в абстрактном мышлении (проблемы при обучении математике), проблемы с концентрацией внимания.

Ведущее место в психическом состоянии больных занимает симптомокомплекс психического инфантилизма. Они внушаемы, упрямы, предпочитают играть с младшими детьми. Нередко у больных проявляется интерес к бытовым вопросам, расчетливость, бережливость. Характерным для всех пациенток является эйфорический фон настроения.

Проблемы с половой идентификацией возникают крайне редко. При психологическом обследовании поведение больных с СШТ расценивают как типично женское, однако отмечают меньшую энергичность и физическую активность. Есть сообщения об эмоциональной инертности и большей устой-

чивости к стрессовым ситуациям.

Другая часть психологических проблем и поведенческих нарушений связана с особенностями внешнего вида больных и подобна проблемам, возникающим при других типах низкорослости и задержки полового развития. Часто такой ребенок оказывается в изоляции от сверстников, имеет мало друзей или не имеет их вовсе. В подростковом возрасте такие девочки позже вступают в гетеросексуальные отношения и в дальнейшем у взрослых сексуальная активность ниже, чем у здоровых людей (D).

## 4. Диагностика

### Пренатальная диагностика

Чаще всего выявление СШТ во внутриутробном периоде является случайной находкой, когда исследование кариотипа плода проводится по какой-либо другой причине (возраст матери и др.). Важно отметить, что в случае СШТ возраст матери не является сам по себе фактором риска. Поводом для изучения кариотипа могут служить обнаруженные при ультразвуковом исследовании плода характерные признаки СШТ: кистозная гигрома, коарктация аорты, аномалии строения левых отделов сердца, брахицефалия, аномалии строения почек, многоводие, маловодие, внутриутробная задержка развития плода. Нарушения гормонального статуса матери при скрининговом исследовании по трем или четырем показателям (альфафетопротеин, ХГЧ, ингибин А, эстриол) также дают основание предположить наличие СШТ у плода. Однако единственным достоверным диагностическим критерием является исследование кариотипа. Более того, при пренатально установленном диагнозе кариотипирование следует обязательно повторить после рождения (D).

Плод с кариотипом 45,X с высокой вероятностью подвергается спонтанному аборту.

Однако плод с кариотипом 45,X даже при наличии характерных ультразвуковых изменений может оказаться жизнеспособным.

В большинстве случаев после пренатально установленного диагноза отдается предпочтение прерыванию беременности. Поэтому очень важно при пренатальном генетическом консультировании учитывать расхождения между цитогенетической картиной и характером клинических проявлений, что определяет сложность прогнозирования фенотипа будущего ребенка на основании кариотипирования. Так, при клеточном мозаицизме, когда кариотип представлен в виде 45,X/46,XX и 45,X/46,XY, клинические проявления могут

вообще отсутствовать. В таких случаях невозможно прогнозировать наличие в будущем или степень выраженности низкорослости и полового инфантилизма.

Врачи, осуществляющие пре- и постнатальное консультирование, должны быть хорошо осведомлены о возможных вариантах прогноза, осложнениях, качестве жизни пациентки с СШТ, а также быть в курсе последних достижений в лечении этого заболевания. Пренатальное консультирование включает в себя беседу с будущими родителями о вариабельности соматических аномалий, высокой вероятности низкорослости и гонадной недостаточности, а также о возможности их коррекции. Необходимо подчеркнуть, что пациенты, страдающие СШТ, могут стать здоровыми и полноценными членами общества.

### **Постнатальная диагностика**

У всех девочек с характерными стигмами дисэмбриогенеза необходимо проводить кариотипирование. Обычно с этой целью проводится исследование периферических лимфоцитов. Во избежание возможной ошибки при мозаичной форме моносомии количество исследуемых клеток должно быть достаточным. Однако при выраженных клинических проявлениях и отсутствии изменений при исследовании хромосомного набора в лимфоцитах следует повторить кариотипирование, используя другие ткани (например, фибробласты) (D).

При наличии признаков вирилизации или обнаружении неопознанных участков половой хромосомы (X или Y) необходимо провести исследование на предмет наличия генетического материала Y-хромосомы. Под этим подразумевается ДНК гибридизация или флуоресценция *in situ*, с использованием Y-центромеры и др. Иногда возникает необходимость исследования Y-материала в различных тканях. Проводится исследование на наличие SRY гена. Однако выявление гена SRY, который отвечает за половую дифференцировку, не является само по себе достоверным маркером развития гонадобла-

стомы. Поэтому нет необходимости в тотальном скрининге пациентов с СШТ на SRY ген.

Наличие Y-хромосомы или ее участка является фактором риска развития гонадобластомы. Ранее предполагали, что риск развития гонадобластомы составляет около 30%. Основываясь на последних клинических исследованиях, степень риска развития гонадобластомы считают несколько ниже ранее опубликованной, она составляет 7-10%. Однако, по-прежнему, при ведении таких пациентов предпочтительно проведение превентивной гонадектомии. При отказе пациента или родителей от проведения гонадектомии необходимо тщательное наблюдение с проведением регулярной контрольной влагалищной сонографии, включая доплеровскую сонографию. Показания к кариотипированию представлены в таблице 3 (D).

*Таблица 3*

### **Показания к кариотипированию**

<b>Внутриутробно</b>	Обнаруженные при ультразвуковом исследовании плода: коарктация аорты, аномалии строения левых отделов сердца, брахицефалия, аномалии строения почек, многоводие, маловодие, внутриутробная задержка развития плода. Нарушения гормонального статуса матери по трем или четырем показателям (альфа-фетопротеин, ХГЧ, ингибин А, эстриол)  Лимфатический отек стоп или кистей при рождении, малый рост относительно срока гестации.
<b>Новорожденные</b>	Особенности фенотипа, такие, как кожные складки на шее, низкий рост волос, микрогнатия, низко посаженные ушные раковины и др.  Врожденные пороки развития: коарктация аорты, аномалии левых отделов сердца и др.
<b>Детство</b>	Особенности фенотипа Задержка роста неясного генеза Патология сердечно-сосудистой системы и другие пороки развития, характерные для СШТ
<b>Пубертатный возраст</b>	Особенности фенотипа Низкий рост, отсутствие вторичных половых признаков, первичная или вторичная аменорея на фоне резко повышенного уровня гонадотропных гормонов, отсутствие яичников и недоразвитие матки по данным УЗИ

### **Гормональные изменения при СШТ**

### **Гонадотропная функция**

Первичная овариальная недостаточность при СШТ сопровождается соответствующей реакцией гипоталамо-гипофизарной системы. В норме отрицательная обратная связь между гипоталамо-гипофизарной системой и гонадами функционирует у плода и в первые месяцы постнатальной жизни.

Повышение уровня гонадотропных гормонов, особенно фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), отмечено уже в первые недели жизни у девочек с СШТ и сохраняется в течение полутора-двух лет. С 2 до 5-6 лет отмечается снижение уровня гонадотропинов, что связано с активацией центрального механизма, подавляющего импульсную секрецию ЛГ-РГ независимо от уровня половых стероидов. С 5-6 лет лютеинизирующий гормон (ЛГ) и ФСГ вновь повышаются и возрастают в 10 раз в пубертатный период. Терапия эстрогенами лишь частично способна снизить уровень гонадотропных гормонов (D).

В редких случаях у девочек с СШТ может наблюдаться сохранная овариальная функция. Спонтанный пубертат при СШТ в большинстве случаев не является полным и не приводит к нормальному и длительному функционированию яичников, однако известны случаи спонтанных и повторных беременностей и родов у женщин с СШТ. У таких больных уровень гонадотропных гормонов может быть нормальным или немного повышенным, однако климактерические изменения у таких пациенток наступают значительно раньше, чем у здоровых женщин. При этом происходит повышение уровня гонадотропинов.

### **Соматотропная функция**

Исследование стимулированной секреции ГР (на пробах с клофелином, инсулином и др.) продемонстрировали либо адекватный выброс ГР в ответ на стимуляцию, либо близкий к нормальным показателям. Снижение секреции ГР у девочек с СШТ в возрасте должного, но не наступившего пубертата, обусловлено гипоэстрогенией и компенсируется при заместительной терапии низкими дозами эстрогенов (D).

У девочек с СШТ обнаружен сниженный уровень ИФР-1, который необходим для осуществления периферического эффекта гормона роста. Показано, что терапия низкими дозами эстрогенов увеличивает уровень ИФР-1 в крови здоровых девочек, тогда как высокие дозы эстрогенов, напротив, снижают уровень ИФР-1.

Ранее предполагалось наличие при СШТ частичной резистентности к ГР и ИФР-1. Однако это требует дальнейшего изучения.

### **Тиреотропная функция**

При СШТ отмечается повышение частоты таких заболеваний, как тиреоидит Хашимото, гипотиреоз, гипертиреоз. Антитела к тканям щитовидной железы находят у 60% детей с СШТ, однако клинические проявления заболевания встречаются гораздо реже (гипотиреоз в 4% случаев). При наличии изо-Х-хромосомы риск аутоиммунного поражения щитовидной железы повышается (D).

### **Дифференциальный диагноз**

Отдельные симптомы СШТ могут встречаться при множестве различных состояний и заболеваний, но оценка клинической картины в целом обычно помогает правильно установить диагноз.

Однако существует генетическое заболевание, симптомы которого сходны с СШТ. Это заболевание носит название синдрома Нунан по имени автора, впервые его описавшей.

Синдром Нунан - заболевание, имеющее фенотипические черты СШТ и нормальный набор половых хромосом. Частота встречаемости синдрома достигает 1:8000 новорожденных детей обоего пола. Заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования или встречается спорадически и обусловлено экспрессией патологического гена, локализованного на длинном плече 12-й хромосомы.

Низкорослость типична для данного заболевания, и конечный рост па-

циентов не достигает 3-й перцентили. Половая и репродуктивная функция у женщин страдает незначительно, хотя пубертат, как правило, задержан. У мальчиков часто имеется крипторхизм, гипоплазия тестикул. В пубертатном возрасте выявляется гипергонадотропный гипогонадизм. У большинства взрослых мужчин фертильность нарушена. Все пациенты с синдромом Нунан имеют выраженные симптомы дисэмбриогенеза. Типичны фациальные аномалии: птоз, низкое расположение глазных яблок, антимонголоидный разрез глаз.

Возможны и другие тернероподобные изменения: аномалии грудины, укорочение шеи, крыловидные складки шеи. Наиболее серьезными проявлениями синдрома Нунан являются кардиоваскулярные нарушения, но в отличие от СШТ поражаются правые отделы сердца. Дифференциальная диагностика с СШТ основана на определении кариотипа.

Конечный рост мальчиков около 160,0-162,0 см, девочек - 150-152 см. У 50% пациентов отмечается задержка умственного развития. Секреция гормона роста не нарушена

В таблице 4 приводятся основные дифференциально-диагностические признаки, отличающие СШТ от синдрома Нунан (D).

*Таблица 4*

**Дифференциально-диагностические отличия синдрома Шерешевского-Тернера и синдрома Нунан**

<b>Признак</b>	<b>Синдром Шерешевского-Тернера</b>	<b>Синдром Нунан</b>
<b>Внешний вид</b>	Типичный для синдрома Шерешевского-Тернера	Очень похож на синдром Шерешевского-Тернера
<b>Пороки сердца</b>	Пороки левых отделов сердца, стеноз аорты	Пороки правых отделов сердца, стеноз легочной артерии
<b>Умственное развитие</b>	Обычно нормальное	Нарушено у 40% больных
<b>Длина тела при рождении</b>	Меньше нормы	Нормальная
<b>Конечный рост</b>	Снижен	Снижен в 50% случаев
<b>Гонады</b>	Дисгенезия гонад	Обычно нормальные
<b>Пол</b>	Женский	Мужской и женский
<b>Кариотип</b>	Изменен (45,X или другие варианты)	Нормальный

## 5. Медицинское обследование больных с СШТ

Клиническое разнообразие симптомов, характерных для СШТ требует интеграции врачей различных специальностей с целью максимального улучшения качества жизни больных.

### **Первичное обследование**

На основании жалоб, данных анамнеза, типичной клинической симптоматики можно предположить наличие у данной больной СШТ. Однако диагноз можно считать установленным только по результатам *кариотипирования* (смотри выше) (D).

Пациентам с впервые выявленным диагнозом проводится обследование, направленное на оценку степени выраженности аномалий, характерных для данного заболевания.

### *Антропометрия*

#### Рост

Для каждого ребенка с СШТ после измерения роста создается индивидуальная кривая роста (используя специальные перцентильные кривые для больных СШТ. На данную кривую вносятся все имеющиеся показатели роста по годам с момента рождения.

#### Вес

Нужно обратить внимание на вес пациентки, в случае наличия избыточного веса назначить соответствующую диету.

### *Ультразвуковое обследование:*

Ультразвуковое обследование органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства позволяет выявить аномалии развития внутренних органов (почки, печень, селезенка), гипоплазию или аплазию яичников.

### *Рентгенологическое обследование*

#### Определение костного возраста

Исследование костного возраста имеет важное значение для комплекс-

ной оценки роста и прогнозе конечного роста. Для определения костного возраста в последние годы все большее предпочтение отдается методу Грейлиха-Пайла (Greulich & Pyle, 1959). Оценка ведется по рентгенограмме левой кисти больной с лучезапястным суставом. Определение костного возраста производится по атласу путем сопоставления с фотографиями и описаниями рентгенограмм, которые в определенные возрастные периоды различаются не только количеством ядер окостенения, но и их размерами и взаимным расположением. У больных с СШТ разница между паспортным возрастом и костным составляет 1-2 года.

#### Рентгенологическое исследование костей скелета

Рентгенологическое исследование костей скелета необходимо проводить только в случае наличия соответствующих клинических симптомов аномалий скелета. У девочек с СШТ повышен риск врожденной дисплазии тазобедренного сустава, у 10% девочек в подростковом возрасте развивается сколиоз.

#### *Гормональное обследование*

##### Оценка секреции СТГ

Гормональная диагностика дефицита ГР проводится только у тех больных с СШТ, рост которых оказывается ниже 5-перцентильной кривой для девочек с СШТ

При этом однократное определение ГР в крови не имеет диагностического значения, т.к. эпизодический характер секреции ГР не исключает возможности получения крайне низких базальных его значений даже у здоровых детей. В связи с этим используются ГР-стимулирующие тесты и определение ИФР-1 в сыворотке крови.

В клинической практике наиболее часто используются пробы с инсулином, клофелином, L-допа (таблица 5).

*Соматотропная недостаточность диагностируется, если максимальный выброс ГР на фоне стимуляции менее 10 нг/мл.*

Все стимуляционные пробы проводятся утром натощак. Перед прове-

дением пробы в вену устанавливают иглу-бабочку или катетер. Периодичность забора проб крови в минутах при различных тестах различна и представлена в таблице 5.

Таблица 5

СТГ-стимулирующие пробы

Стимуляционная проба	Доза и метод введения	Время проб (мин)	забора крови	Побочные эффекты
<b>Инсулин (короткого действия)</b>	0,1ЕД/кг, внутривенно струйно	0, 15, 30, 45, 60, 90, 120		Гипогликемия
<b>Клофелин (клофелидин)</b>	0,15 мг/м <sup>2</sup> , внутрь	0, 30, 60, 90, 120		Снижение артериального давления, сонливость, брадикардия
<b>L-допа (леводофа)</b>	125 мг если вес < 15 кг 250 мг, если вес от 15 до 35 кг 500 мг, если вес > 35 кг, внутрь	0, 45, 60, 90, 120, 150		Рвота, тошнота, головная боль

**Пробу с инсулином** необходимо проводить с большой осторожностью в стационаре, в присутствии врача. Противопоказанием для проведения пробы является низкий уровень гликемии натощак (менее 3,0 ммоль/л), надпочечная недостаточность с низким 8-часовым уровнем кортизола в крови (менее 140 нмоль/л), а также наличие в анамнезе у ребенка эпилепсии.

Инсулин короткого действия вводят внутривенно в дозе 0,1 Ед/кг массы тела. Забор венозной крови производят до внутривенного введения инсулина и через 15, 30, 45, 60, 90, и 120 мин. В каждом образце определяют уровень ГР.

Главное условие пробы состоит в обязательном снижении гликемии на 50% и более по сравнению с базальным уровнем (или ниже 2,2 ммоль/л). Наибольшее падение гликемии отмечается обычно через 15-30 мин. после введения инсулина. В это время отмечают клинические проявления гипогликемии в виде потливости, тахикардии, чувства голода, слабости. При появлении симптомов тяжелой гипогликемии (помрачение сознания, судороги) пробу немедленно прерывают внутривенным введением 40% глюкозы (5-10 мл).

**Проба с клофелином** ведет к снижению артериального давления, вя-

лости, брадикардии. В связи с этим необходим мониторинг артериального давления и частоты сердечных сокращений в каждой точке забора крови и как минимум в течение 3 часов после введения клофелина. В случае значительного снижения артериального давления после пробы вводится кофеин подкожно или гидрокортизон внутримышечно в возрастных дозах.

### **Определение тиреоидных гормонов**

Оценивается уровень ТТГ, св. Т4, так как у 10-30% пациенток с СШТ развивается гипотиреоз.

### **Определение ЛГ и ФСГ**

ЛГ, ФСГ определяются в 13-14 лет перед началом заместительной эстрогенотерапии, чтобы исключить начало развития самостоятельного пубертата.

### **Контроль гликемии**

В детском возрасте нарушение толерантности к глюкозе у больных с СШТ встречается нечасто. Контроль гликемии, СГТТ необходим у больных с ожирением, перед терапией гормоном роста, оксандролоном.

***Консультация кардиолога и исследование сердечно-сосудистой системы.*** До 60% пациенток с СШТ имеют патологию сердечно-сосудистой системы. В 30% случаев встречаются врожденные пороки сердца. Преобладают среди них коарктация аорты и порок бicuspidального клапана. В остальных случаях отмечаются функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы - артериальная гипертензия, пролапс митрального клапана. Проводится измерение артериального давления на верхних и нижних конечностях, аускультация сердца, рентгенография грудной клетки, ЭКГ, ультразвуковое исследование сердца и сосудов. При зафиксированном повышении АД проводится суточное мониторирование АД.

***Консультация гинеколога*** у пациенток старше 13-14 лет, перед началом эстрогенотерапии.

***Консультация окулиста*** с определением остроты зрения: у пациенток с СШТ часто наблюдается птоз, эпикант и страбизм, а также нарушения зре-

ния в виде амблиопии и гиперметропии.

**Консультация отоларинголога** с определением остроты слуха: 30-50% больных имеют нарушения слуха в виде прогрессирующей нейросенсорной или кондуктивной тугоухости.

**Консультация ортодонта** в 8-10 лет: маленькая нижняя челюсть и ретрогнатизм могут вести к неполному смыканию зубов и другим аномалиям зубного ряда.

**Консультация психолога:** при первом посещении психолог должен помочь пациентке и ее семье справиться с известием о наличии хромосомной аномалии и ее последствий. В дальнейшем консультация психолога необходима для предотвращения характерных для СШТ психологических проблем, связанных с низким ростом, особенностями внешности и задержкой полового развития.

**Консультации врачей других специальностей** (нефролога, ортопеда, логопеда, пластического хирурга и т. д.) в зависимости от выявленных заболеваний и пороков развития

Проводятся также **стандартные клинико-лабораторные исследования.**

**Генетическое консультирование девушек с СШТ и их родителей.** Вероятность появления в семье второго ребенка с СШТ высока при наличии транслокации X-хромосомы у одного из родителей, в остальных случаях она такая же, как в общей популяции.

Широкое развитие методов экстракорпорального оплодотворения позволяют женщине с СШТ вынашивать беременность и рожать (экстракорпоральное оплодотворение удается произвести 50-60% женщин с СШТ, обратившихся в специализированные центры). Для девочек, имеющих спонтанный, но кратковременный период овариальной активности, возможна криоконсервация ооцитов с последующим их оплодотворением и внедрением в эндометрий пациентки, желающей иметь ребенка.

Вероятность рождения больного ребенка у женщины с СШТ выше, чем

у здоровых женщин и зависит от конкретного варианта хромосомной аномалии у пациентки. Высока вероятность рождения ребенка с синдромом Дауна, spina bifida, пороками сердца. В подобных случаях необходимо предварительное генетическое тестирование эмбриона.

## 6. Лечение

Основными задачами лечения больных с СШТ в детском и подростковом возрасте являются следующие:

- увеличение конечного роста;
- формирование вторичных половых признаков и установление регулярного менструального цикла;
- коррекция пороков развития, лечение сопутствующих заболеваний;
- профилактика остеопороза.

### *Лечение низкорослости при СШТ препаратами рекомбинантного ГР*

На сегодняшний день лечение НР при СШТ включает применение рекомбинантного ГР (рГР), полученного с использованием технологии рекомбинантной ДНК. Данное заболевание является наиболее частым показанием к терапии рГР (по данным международного исследования KIGS в 1996 г., около 15% пациентов, нуждающихся в терапии рГР — девочки с СШТ). В России в настоящее время зарегистрированы препараты рГР нескольких фирм: Нордитропин (Novo Nordisk), Генотропин (Phiser), Хуматроп (Eli Lilly), Сайзен (Merck Serono), Растан (УфаВита). Опыт применения рГР в международной практике за последние 15 лет позволяет считать этот вид терапии методом выбора для лечения низкорослости (НР) при СШТ. Современная методика применения рГР человека для лечения НР у девочек с СШТ рекомендует следующую схему терапии: ежедневное подкожное введение в вечерние часы (20–22.00) в дозе 0,05 мг/кг/сут

Терапию рГР прекращают, когда костный возраст пациентки становится равен 15 годам, а скорость роста падает до 2 см/год

Целью лечения рГР при СШТ является стимуляция роста сверх генетического потенциала. Чем продолжительнее ростстимулирующее лечение в препубертатный период, тем выше конечный рост. Отмечаются индивидуальные отличия в чувствительности к ростстимулирующей терапии в зависимости от таких факторов, как степень отставания в росте на момент начала

терапии, целевой рост (основанный на показателях роста родителей), возраст на момент начала терапии, длительность терапии. Данные многочисленных исследований показывают, что назначение рГР вызывает увеличение скорости роста и значительно улучшает ростовой прогноз. При длительной терапии в течение первого года наблюдалось увеличение скорости роста в среднем до 7 см/год, на 2-м году — почти на 6 см/год и в течение 3-го года — 5 см/год, что остается выше, чем у нелеченных больных. Конечная прибавка в росте, определяемая как разница между конечным ростом и прогнозируемым ростом до начала терапии, по данным разных авторов, составляет от 3,5 до 9 см, а индивидуальные показатели — от 4,7 до 21 см. При своевременно начатом лечении в адекватном режиме дозирования и введения препаратов ГР, использовании оптимизированной эстрогенотерапии удастся достоверно увеличить конечный рост до достижения 5-го перцентиля популяции здоровых женщин. При проведении ростстимулирующей терапии необходим мониторинг у педиатра-эндокринолога каждые 6 месяцев (D).

### ***Индукция пубертата***

Целью эстрогензаместительной терапии является максимально полная имитация нормального полового развития. У здоровых девочек начало развития молочных желез (телархе) наступает в возрасте  $10,5 \pm 2$  года. Процесс полового созревания начинается с телархе и завершается первой менструальной реакцией (менархе) и продолжается около 2,5 лет. Процесс полового развития оценивается по стадиям развития молочных желез по Таннеру и ультразвуковой картине изменений матки и яичников. До начала эстрогенотерапии необходимо провести исследование уровня гонадотропных гормонов, чтобы убедиться в отсутствии возможного спонтанного пубертата. Высокие показатели гонадотропинов позволяют назначать заместительную терапию эстрогенами. При получении нормальных показателей лютеинизирующего гормона (ЛГ) и ФСГ необходимо проводить ультразвуковое исследование матки и яичников. При этом необходимо учитывать дозозависимое (в низких дозах — стимулирующее, а в высоких — тормозящее) действие эстрогенов на созре-

вание скелета. На данный момент представляется нецелесообразным откладывать индукцию пубертата, так как это негативно влияет на психосоциальное становление, а также на костную систему и другие аспекты здоровья пациенток. Установлено, что заместительная терапия эстрадиолом с 12 лет не оказывает негативного влияния на конечный рост пациенток при лечении рГР. Низкие дозы эстрогенов могут применяться с 12 лет. Кроме пероральных форм, могут быть использованы трансдермальные эстрогены, а также депо-формы как более физиологичная альтернатива. Начальная доза составляет 1/10 (0,2 мг) или 1/8 (0,25 мг) от взрослой дозы (2 мг) эстрадиола, с постепенным увеличением дозы в течение 2 лет (D).

Затем начинается прием доз, эквивалентных дозам у молодых женщин (2 мг эстрадиола в сут, 0,1 мг трансдермального эстрадиола в сут или 2,5 мг/мес эстрадиола дипропионата для внутримышечного введения). Для нормального развития матки и молочных желез считается целесообразным подключение прогестерона не ранее, чем через 2 года от начала эстрогенотерапии или до начала достижения менструаций. Синтетические оральные контрацептивы не рекомендованы, так как они содержат высокие дозы синтетических эстрогенов, а синтетические прогестины препятствуют нормальному развитию половых органов (D).

### ***Коррекция внешних аномалий***

Проводится только в случае значимого косметического дефекта (крыловидные складки шеи) или при нарушении функции органа (например, выраженный птоз). Нужно помнить о предрасположенности к образованию келоидных рубцов при СШТ. Некоторые девочки с СШТ склонны к развитию ожирения. Больные СШТ находятся в группе риска по развитию АГ и сахарного диабета, а ожирение делает развитие этих заболеваний более вероятным. К тому же избыточный вес в сочетании с низким ростом и диспластичными чертами лица и фигуры может создавать дополнительные психологические трудности. Поэтому необходимо корректировать привычки питания и вести активный образ жизни. При необходимости у пациенток с СШТ прово-

дится коррекция АД, углеводного обмена, тиреоидного статуса, лечение инфекций мочевыводящих путей, активное лечение средних отитов и др.

В *профилактике остеопороза* играет важную роль длительное лечение рГР и заместительная терапия половыми гормонами, что улучшает прогноз для плотности кости и возможного развития остеопении. Кроме того, для оптимизации сохранения костной ткани возможно профилактическое применение кальция курсами (с 10 лет — 1000 мг/день, с 11 лет — 1200 мг/день).

## 7. Ведение пациенток с СШТ в педиатрической практике

*Схема наблюдения за пациенткой с синдромом Шерешевского-Тернера (D)*

Наблюдение эндокринолога: 1 раз в 6 месяцев.

Антропометрия, внесение данных в индивидуальную карту роста, контроль веса: 1 раз в 6 месяцев.

Контроль скорости роста: 1 раз в 12 месяцев.

Определение костного возраста: 1 раз в 12 месяцев (на фоне терапии).

Ультразвуковое исследование брюшной полости, забрюшинного пространства: 1 раз в 3 года.

Ультразвуковое исследование малого таза: в 12 лет перед началом эстрогенотерапии. Если уровень гонадотропинов не повышен, возможно самостоятельное начало пубертата, нужно исследовать состояние гонад при помощи ультразвукового исследования.

Контроль артериального давления на руках и ногах: 1 раз в 6 месяцев при отсутствии повышения АД и при повышении АД проводится суточное мониторирование АД и ведение больного совместно с кардиологом.

Эхокардиография: повторить в подростковом возрасте, при наличии изменений совместное ведение с кардиологами.

Контроль сахара крови: 1 раз в два месяца при лечении гормоном роста, 1 раз в 6 месяцев без лечения.

Стандартный глюкозотолерантный тест: перед началом лечения гормоном роста.

Контроль за уровнем Т4, ТТГ: 1 раз в год.

Определение ЛГ, ФСГ: в 12 лет перед началом эстрогенотерапии.

Контроль общего анализа крови, мочи: 1 раз в 12 месяцев.

Контроль биохимического анализа крови (креатинин, трансаминазы, электролиты, щелочная фосфатаза): 1 раз в 6 месяцев при лечении гормо-

ном роста, 1 раз в год при лечении только эстрогенами.

Консультация отоларинголога с определением остроты слуха: 1 раз в 12 - 24 мес.

Наблюдение кардиолога, нефролога, ортодонта, ортопеда, отоларинголога и других врачей-специалистов: в зависимости от имеющихся заболеваний и пороков развития.

Наблюдение психолога: в зависимости от рекомендаций психолога. Обязательно в пубертатный период. Психотерапевтическое лечение должно быть направлено на коррекцию самооценки, поощрение пациенток к проявлению социальной активности, коррекцию трудностей с обучением. Особое внимание должно быть уделено планированию карьеры, подготовке к самостоятельной жизни с учетом всех имеющихся нарушений здоровья и информации о трудностях в обучении.

#### *Коррекция внешних аномалий развития*

Коррекция внешних аномалий проводится только в случае значимого косметического дефекта (крыловидные складки шеи) или при нарушении функции органа (например, выраженный птоз). Хирургическое вмешательство производится специалистами. По возможности, при отсутствии функциональных нарушений следует воздерживаться от хирургического вмешательства, поскольку устранения косметического дефекта может привести к нарушению функции после операции. Это относится как к внешним аномалиям, так и к хирургической коррекции пороков внутренних органов. Нужно помнить о предрасположенности к образованию келоидных рубцов при синдроме Шерешевского-Тернера.

#### *Профилактика и лечение ожирения*

Некоторые девочки с СШТ склонны к развитию ожирения. Больные СШТ находятся в группе риска по развитию артериальной гипертензии и диабета, а ожирение делает развитие этих заболеваний более вероятным. К тому же избыточный вес в сочетании с низким ростом и диспластичными чертами лица и фигуры может создавать дополнительные психологические

трудности. Поэтому родители девочек с СШТ должны быть предупреждены о возможном развитии ожирения и информированы о том, как правильно формировать пищевые привычки и привычку к физическим упражнениям у своих детей.

## 7. Ведение взрослых пациенток с СШТ

Взрослые пациенты с СШТ имеют высокий риск развития различных заболеваний и должны находиться под пристальным наблюдением врачей всю жизнь. Своевременное медицинское вмешательство снижает риск развития ранней заболеваемости и смертности и улучшает качество жизни пациента.

Основной причиной повышения смертности больных синдромом Шерешевского-Тернера является сердечно-сосудистая патология, и в частности дилатация и разрыв аорты, второй по значимости причиной повышенной смертности являются злокачественные новообразования.

Схема наблюдения за взрослыми пациентками с СШТ приведена в таблице 6.

Имитация работы нормальных яичников осуществляется путем назначения заместительной терапии эстрогенами и препаратами прогестерона. Целесообразно применение конъюгированных (премарин в дозе 0,625 - 1,25 мг в день) или природных эстрогенов (эстрофен в дозе 2 мг в день). Препараты прогестерона назначают дополнительно с 15-го по 25-й день циклической терапии: медроксипрогестерона ацетат 5-10 мг/день или норэтиндрон 1-2 мг в день. Возможно применение комбинированных препаратов, содержащих природные эстрогены и гестагены (дивина, циклопрогинова) по циклической схеме.

Использование синтетических эстрогенов или контрацептивов, содержащих этинил-эстрадиол, нежелательно. Лечение эстрогенами и прогестинами прекращается в возрасте наступления менопаузы у здоровых женщин (после 50 лет) или продолжается лечение одними эстрогенами, что предотвращает развитие остеопороза.

Таблица 6

## Схема наблюдения за взрослыми пациентками с синдромом Шерешевского-Тернера

Наблюдение эндокринолога	1 раз в 6 месяцев
Контроль веса, пальпация молочных желез	1 раз в 6 месяцев
Ультразвуковое исследование брюшной полости, забрюшинного пространства	1 раз в 2-3 года
Контроль артериального давления, аускультация сердца	1 раз в 6 мес и чаще при необходимости
Эхокардиография	1 раз в 3-5 лет
Контроль сахара крови	1 раз в 6 месяцев при отсутствии патологии
Стандартный глюкозотолерантный тест	1 раз в год
Контроль за уровнем св.Т4, ТТГ	1 раз в 2 года
Биохимический анализ крови с исследованием креатинина крови, азота мочевины, глюкозы, липидного профиля, ферментов печени	1 раз в 2 года
Контроль общего анализа крови, мочи	1 раз в год или чаще при наличии пороков мочевыделительной системы.
Консультация гинеколога	1 раз в год
Консультация отоларинголога с определением остроты слуха	1 раз в 3-5 лет
Наблюдение кардиолога, нефролога, отоларинголога и других врачей-специалистов	По показаниям
Денситометрия	В первое посещение взрослого эндокринолога или терапевта и через 5 лет - если нет уменьшения костной плотности. Последующее измерение после 50 лет
Наблюдение психолога	По показаниям
Полное медицинское обследование с особенно тщательным поиском патологии сердечно-сосудистой и мочевыделительной системы, генетическое консультирование	Перед запланированной беременностью

- Поддержание нормального веса тела. Индекс массы тела не должен превышать 25 кг/м<sup>2</sup>, соотношение окружность талии/окружность бедер -0,80. В работе с пациентами следует настоятельно рекомендовать диетическое питание и адекватные физические нагрузки как профилактику развития сахарного диабета, остеопороза, гипертонии.

- Профилактика остеопороза. Необходимо обеспечить поступление в

организм кальция 1,2 г/сутки с пищей или принимать с профилактической целью медикаментозные препараты. Поддержание нормального веса и двигательная активность также важны для профилактики остеопороза.

- Лечение других, характерных для синдрома Шерешевского-Тернера состояний, и сопутствующих заболеваний. При необходимости проводится коррекция артериальной гипертензии, углеводного обмена, тиреоидного статуса, лечение инфекций мочевыводящих путей и т.д.

## **8. Заключение**

Своевременная постановка диагноза СШТ, тщательное медицинское обследование и последующее наблюдение, лечение с применением всего арсенала доступных медицинских средств обеспечивает женщинам с СШТ полноценную, активную жизнь. Терапия препаратами генноинженерного гормона роста человека позволяет большинству больных достичь социально приемлемого роста, избежать бытовых, психологических и социальных проблем, с которыми сталкиваются люди низкого роста.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Петеркова В.А., Волеводз Н.Н. Синдром Шерешевского–Тернера (патогенез, клиника, диагностика, лечение). Методическое пособие для врачей М., 2009.
2. Дедов И.И., Волеводз Н.Н., Малиевский О.А, Петеркова В.А. Опыт использования отечественного препарата Растан при лечении детей с синдромом Шерешевского-Тернера. Проблемы эндокринологии 2011; 3: С. 11-15.
3. Волеводз Н.Н. Системные и метаболические эффекты гормона роста у детей с различными вариантами низкорослости: Автореф. дис. д-ра мед. наук. М 2005;283.
4. *The Turner Syndrome Study Group*. Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome. Study Group. J. Clin. Endocrin. Metab. 2006; 10: 1310–1374.
5. *Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Gravholt CH*. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:3897–3902.
6. *Trolle CI, Mortensen KH, Hjerrild BE, Cleemann L, Gravholt CH*. Clinical care of adult Turner syndrome--new aspects. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2012 May;9 Suppl 2:739-49. Sybert V.P., McCauley E. Turner's Syndrome. N. Engl. J. Med. 2004; 351: 1227–1238.
7. *Saenger P, Wikland KA, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R, Hovatta O, Hultcrantz M, Landin-Wilhelmsen K, Lin A, Lippe B, Pasquino AM, Ranke MB, Rosenfeld R, Silberbach M* Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab, 2001. 86:3061–3069
8. *Baena N, De Vigan C, Cariati E, Clementi M, Stoll C, Caballin MR, Guitart M* Turner syndrome: evaluation of prenatal diagnosis in 19 European registries. Am J Med Genet A 2004, 129:16–20
9. *Ranke MB, Stubbe P, Majewski F, Bierich JR*. Spontaneous growth in Turner's syndrome. Acta Paediatr. Scand. 1988; 343:22–30.
10. *Volevodz N, Malievsky O, Peterkova V*. Efficacy and safety of use of the domestic somatotropin «Rastan» in girls with Turner s syndrome. Hormone Research, 2012, Vol. 78, Suppl. 1, p. 324
11. *Baxter L., Bryant J., Cave C.B., Milne R*. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2007;24:1.

12. Lyon AJ, Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch. Dis. Child.* 1985; 60: 932–935.
13. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE). American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children. *Endocr. Pract.* 2003; 9 (1): 64–76.
14. Gravholt CH. Aspects of the treatment of Turner syndrome. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2001; 2 (10): 1633–1647.
15. Morin A., Guimarey L.M., Apezteguia M., Santucci Z.C. Adult height in Turner Syndrome girls after long-term growth hormone treatment. *Medicina (B Aires)* 2009;69:4:431—436.
16. Pasquino A.M., Pucarelli I., Segni M. et al. Adult height in sixty girls with Turner syndrome treated with growth hormone matched with an untreated group. *J Endocrinol Inv* 2005;28:4:350—356.
17. Soriano-Guillen L., Coste J., Ecosse E. et al. Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:9:5197—5204.
18. Stephure D.K. Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6:3360—3366.
19. Van den Broeck J., Massa G.G., Attanasio A. et al. Final height after long-term growth hormone treatment in Turner syndrome. *J Pediat* 1995;127:729—735.
20. Davenport M.L., Crowe B.J., Travers S.H. et al. Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:9:3406—3416.
21. Ranke M.B., Wilton P. Growth hormone therapy in KIGS: 10 years experience. Leipzig: Barth 1999.
22. Ranke M.B., Lindberg A., Ferrández Longás A. et al. KIGS International Board. Major determinants of height development in Turner syndrome (TS) patients treated with GH: analysis of 987 patients from KIGS. *Pediat Res* 2007;61:1:105—110.
23. Betts PR, Butler GE, Donaldson C. A decade of growth hormone treatment in girls with Turner syndrome in the UK. *Arch. Dis. Child.* 1999; 80 (3): 221–225.
24. Hsu P.Y., Tung Y.C., Tsai W.Y. et al. Effect of growth hormone therapy on adult height of children with Turner syndrome. *J Formos Med Ass* 2008;107:9:704—709.

25. *Khadilkar V.V., Khadilkar A.V., Nandy M., Maskati G.B.* Growth hormone in Turner syndrome. *Indian Pediatr* 2006;43:3:236—240.
26. *Carel JC, Mathivon L, Gendrel C et al.* Near normalization of final height with adapted doses of growth hormone in Turner's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 1462–1466.
27. *Hochberg Z, Zadik Z.* Final height in young women with Turner syndrome after GH therapy: an open controlled study. *Europ. J. Endocrinol.* 1999; 141: 218–224.
28. *Rosenfeld RG, Attie KM, Frane J et al.* Growth hormone therapy of Turner's syndrome: beneficial effect on adult height. *J. Pediatr.* 1998; 132: 319–324.
29. *Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM.* Dutch Advisory Group on Growth Hormone. Turner's syndrome: a paediatric perspective. *Horm. Res.* 2001; 56 (1): 38–43.
30. *Quigley CA, Crowe BJ, Anglin DG, Chipman JJ.* Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: results of a United States multi-center trial to near-final height. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 2033–2041.
31. *Nadeem M<sup>1</sup>, Roche EF.* Bone health in children and adolescent with Turner syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25(9-10):823-33.
32. *Knickmeyer RC.* Turner syndrome: advances in understanding altered cognition, brain structure and function. *Curr Opin Neurol.* 2012;25:144–9.
33. *Ranke MB, Schweizer R, Martin DD, Eehalt S, Schwarze CP, Serra F, et al.* Analyses from a Centre of Short- and Long-Term Growth in Turner's Syndrome on Standard Growth Hormone Doses Confirm Growth Prediction Algorithms and Show Normal IGF-I Levels. *Horm Res Paediatr.* 2012;77:214–21.