

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

Зав.кафедрой: д.м.н., профессор Демко И. В.
Руководитель ординатуры: к.м.н., доцент Осетрова Н.Б.

РЕФЕРАТ на тему:
«Синдром Шершевского Тернера»

Выполнила: Ординатор 1 года обучения, Ачигеечева М.В.

Красноярск, 2019

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 абортов 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.

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.

Клиника

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, ротированные ушные раковины. При данном заболевании наблюдается целый ряд аномалий различных органов и систем.

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.

При оценке роста девочек с СШТ используются специальные перцентильные таблицы и кривые роста.

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 нёбо и укорочение конечностей и пястных костей).

По многочисленным данным, дефицит гормонов роста (ГР) не играет существенной роли в задержке роста при СШТ. Спонтанная и стимулированная секреция ГР у пациенток с СШТ находится в нормальном (или субнормальном) уровне до пубертата.

Снижение секреции ГР у девочек с СШТ в возрасте должного, но не наступившего пубертата, обусловлено гипоэстрогенией и компенсируется на фоне заместительной терапии низкими дозами эстрогенов.

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.

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.

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.

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

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.

Невусы 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 послеоперационные 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 (*cubitus 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 остеопороза 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.

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 длительное лечение эстрогенами и прогестинами взрослых больных .

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.

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.

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».

Почки и система мочеотделения

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

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 устойчивости 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.

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.

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).

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 гонадобластомы. 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.

Внутриутробно	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)
Новорожденные	Лимфатический отек стоп или кистей при рождении, малый рост относительно срока гестации. 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.
Детство	Особенности фенотипа Задержка роста неясного генеза Патология сердечно-сосудистой системы и другие пороки развития, характерные для СШТ

Пубертатный возраст	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

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.

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.

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 гипоестрогенией и компенсируется при заместительной терапии низкими дозами эстрогенов.

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.

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.

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 пациентов 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.

Медицинское обследование больных с СШТ

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

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).

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

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 комплексной 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 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.

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

Все стимуляционные пробы проводятся утром натощак. Перед проведением пробы в вену устанавливают иглу-бабочку или катетер. Периодичность забора проб крови в минутах при различных тестах различна.

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

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, гинеколога (у пациенток старше 13-14 лет, перед началом эстрогенотерапии), окулиста, отоларинголог, ортодонта (в 8-10 лет), психолога. 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.

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.

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 созревание 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.*

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.

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 проводится 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).

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. Федеральные клинические рекомендации (протокол) по ведению пациенток с синдромом Шерешевского-Тернера 2013г.
5. Эндокринология : Национальное руководство. Краткое издание / Абрамова Н.А., Александров А.А., Андреева Е.Н. ; Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - (Серия "Национальные руководства").

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО.

Рецензия профессора, ДМН кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО Осетровой Натальи Борисовны на реферат ординатора первого года обучения специальности «Эндокринология» Ачигеевой Марии Владимировны по теме: «Синдром Шершевского Тернера .»

Рецензия на реферат – это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление возможных недочетов и рекомендации по оценке. Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументированно защищать свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако, автор должен придерживаться определенных негласных требований по содержанию. Для большего удобства, экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами были введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии рецензии на реферат ординатора первого года обучения специальности «Эндокринология»:

Оценочный критерий	Положительный/ отрицательный
1. Структурированность	
2. Наличие орфографических ошибок	
3. Соответствие текста реферата его теме	
4. Владение терминологией	
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	
6. Логичность доказательной базы	
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	
8. Круг использования известных научных источников	
9. Умение сделать общий вывод	

Итоговая оценка:положительная/отрицательная

Комментарии рецензента:

Дата:

Подпись рецензента:

Подпись ординатора:

