УДК 61:575+616.43+616-08-035

КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНІ ВАРІАНТИ СИНДРОМУ ШЕРЕШЕВСЬКОГО-ТЕРНЕРА ТА ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ЇХ ЛІКУВАННЯ

Н.Б. Зелінська, І.Ю. Шевченко, Є.В. Глоба

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Зелінська Наталія Борисівна
Доктор мед. наук., ст. н. с., завідувач відділу дитячої ендокринології
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А
Тел./факс: (044) 254-34-68
E-mail: znb@ukr.net
ORCID: 0000-0002-9000-8940
Researcher ID: O-9213-2016

Шевченко Ірина Юріївна
Науковий співробітник відділу дитячої ендокринології
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А
Тел./факс: (044) 254-34-68
E-mail: ish31@mail.ru

Глоба Євгенія Вікторівна
Провідний науковий співробітник відділу дитячої ендокринології
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А
Тел./факс: (044) 254-34-68
E-mail: ie.globa@i.ua

ВСТУП

Основним клінічним проявом синдрому Тернера (СТ) є низькорослість, яку спостерігають у 98-100 % хворих [1, 2]. За класичного варіанту синдрому (каріотип 45,X) зріст дорослих хворих, які не отримували лікування препаратами рекомбінантного гормону росту (рГР), як правило, не перевищує 142-145 см з різницею в межах різних етнічних груп. Наприклад, зріст дорослої жінки із СТ у Північній Європі в середньому досягає 147 см, у США – 143 см, в Японії – 139 см, у Бразилії – 144,8 см, що на 20 см менше, ніж середній зріст здорової жінки у відповідних популяціях [3, 4]. Затримка росту у дітей із СТ зумовлена багатьма причинами, зокрема, наявністю тільки однієї копії гена SHOX, який знаходиться на короткому плечі хромосоми X і кодує транскрипційний фактор, необхідний для правильного розвитку кінцівок, відсутністю, внаслідок дефіциту естрогенів, стрибка росту в період статевого дозрівання, низькою чутливістю до соматотропного гормону та іншими генетичними чинниками [1, 3].

Частим проявом СТ є гіпогонадизм. За класичного варіанту захворювання з каріотипом 45,X у дівчат вторинні статеві ознаки не розвиваються, може спостерігатися різний ступінь затримки їхнього розвитку й у разі мозаїчного типу СТ. Неповний розвиток вторинних статевих ознак проявляється відсутністю залозистої тканини в молочних залозах, недорозвиненням сосків, відсутністю росту волосся на лобку, первинною аменореєю (за мозаїчних варіантів синдрому можливе порушення менструального циклу) [2, 5, 6, 7].

Рання діагностика СТ ґрунтується на визначенні характерних фенотипових ознак під час первинного огляду дитини зі скаргами на затримку росту або статевого розвитку. Фенотипові прояви СТ мають значну варіативність за різних варіантів каріотипу, що ускладнює діагностику, особливо, у разі наявності хромосомного мозаїцизму [1]. Зазвичай новонароджені дівчата із СТ мають нормальний для їхнього гестаційного віку зріст і масу тіла, СТ у цьому віці діагностують за наявності характерних фенотипових ознак, а саме: пастозності чи набряку тильного боку кистей рук та/або стоп, крилоподібних складок на шиї [8, 9]. За відсутності цих ознак СТ часто не діагностують. У дітей більш старшого віку діагностику СТ необхідно проводити в разі відставання у зрості і швидкості росту, помітного підвищення рівня фолікулостимулювального гормону (ФСГ), наявності стигм, характерних для СТ: cubitus valgus, гіпоплазія нігтів, пігментні невуси, короткі IV і V п'ясткові кістки, високе піднебіння; часті гострі та хронічні отити, аномалії будови вушних раковин [6, 10]. У підлітковому віці ймовірність СТ у дитини

необхідно розглядати в разі наявності затримки росту нез'ясованого ґенезу та/або відсутності чи затримки пубертатного розвитку, розвитку молочних залоз після 13-річного віку, первинної або вторинної аменореї з підвищеним рівнем ФСГ [11]. В загальній популяції дівчат із СТ в Україні сталою ознакою є низькорослість (100%), найбільш високою є частота таких ознак як вкорочення IV и V метакарпальних кісток (74,6%), аномалії нігтів (73,3%), широка грудна клітка (60,6%), коротка шия (58,6%), затримка статевого розвитку (57,3%), гіпертелоризм сосків (51,3%) [12]. З метою лікування затримки зросту у дівчат із СТ в світовій практиці вже більше 30 років широко використовують препарати рГР. Відомі лише поодинокі роботи, які показують ефективність застосування цих препаратів у дівчат з перших років життя, тому питання щодо терміну початку терапії рГР залишається відкритим [13, 14]. Існує точка зору [1] щодо недоцільності починати лікування дівчат із СТ препаратами рГР в разі пізньої діагностики патології, незважаючи на збережений дефіцит осифікації. Рекомендована початкова доза рГР становить 0,05 мг/кг/добу, з наступним контролем темпів зростання кожні 3-6 місяців та індивідуальною корекцією дози в разі недостатньої відповіді на лікування [13, 15]. У доступній літературі ми не знайшли даних, які ґрунтувались би на достатній для аналізу кількості хворих, щодо індивідуального підходу до призначення терапії препаратами рГР дівчатам із СТ. Тому метою нашого дослідження було удосконалення підходів до лікування дітей із СТ методом визначення клініко-генетичних варіантів синдрому на підставі вивчення каріотипу, ступеня затримки росту, віку на момент встановлення діагнозу, соматотропної функції гіпофізу, характерних фенотипових ознак.

Мета дослідження – визначити клініко-генетичні варіанти СТ у дівчат допубертатного і пубертатного віку і особливості їх фізичного, статевого розвитку, соматотропної функції для визначення індивідуальних показань до гормональної терапії розладів росту і статевого розвитку.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Для досягнення мети дослідження ми використовували створений нами реєстр дітей України із затримкою росту різного ґенезу, починаючи з 2004 року, до якого включено також 566 дівчат із СТ [16]. Реєстр містить інформацію щодо віку дитини на момент встановлення діагнозу СТ, віку на момент початку терапії рГР, результати загальних клінічних та інших обстежень, які дозволяють підтвердити діагноз (зокрема каріотип) та з періодичністю щороку контролювати ефективність їх лікування (доза рГР, препаратів тиреоїдних, статевих гормонів – у разі їх прийому тощо) за результатами вимірювання зросту, маси тіла, встановлення стадії статевого розвитку за Tanner, результатами гормональних, інструментальних та рентгенологічних досліджень тощо. Дані до реєстру подаються дитячими ендокринологами з усіх регіонів України, з щорічним оновленням інформації щодо динаміки фізичного і статевого розвитку, змін гормональних показників, кісткового віку, тощо.

Також нами було проведене детальне обстеження 150 дівчат із СТ, під час якого вивчали фенотипові прояви СТ, показники зросту (см) хворих, з його оцінкою у сигмальних відхиленнях від норми для відповідного віку (SDS), маси тіла (кг), індексу маси тіла (ІМТ, кг/м2), стадії статевого розвитку за Tanner.

Була проведена оцінка ефективності лікування препаратами рГР 96 дівчат із СТ, з яких 57 були допубертатного віку (до 12 років) і 39 хворих пубертатного віку (понад 12 років). У всіх обстежених вивчали показники зросту (см, SD) перед та під час лікування препаратами рГР. Зріст оцінювали за допомогою перцентильних таблиць для дівчат відповідного віку, згідно з нормативами ВООЗ 2007 р. [17].

Стан соматотропної функції вивчали у 98 дівчат із СТ за допомогою визначення рівня в крові інсуліноподібного фактора росту (ІФР-1) та стимуляційної проби з клонідином за стандартною методикою із забором крові до проби і через 30, 60, 90, 120, 150 хвилин після введення препарату. Рівень СТГ після стимуляції, що перевищував 10 нг/мл, свідчив про нормальний рівень секреції СТГ, рівень 7-10 нг/мл – про наявність часткового дефіциту СТГ, рівень < 7 нг/мл підтверджував повний дефіцит СТГ.

Лікування призначали препаратами рГР в дозі 0,05 мг/кг/добу підшкірно щоденно ввечері протягом одного року. Окремо виділено групу хворих на СТ із наявністю соматотропної недостатності (повної або часткової) (n=23), в яких терапевтична доза препарату становила 0,03 мг/кг/добу [18].

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням стандартних методів статистичного аналізу за допомогою програми Statistica 10 (StatSoft, США). Використовували стандартні непараметричні статистичні тести (тест Kruskal-Wallis). Для аналізу якісних даних (%) двох або більше незалежних груп використовували

Fisher's exact test. Для аналізу кількісних даних у групах використовували тест One-Way ANOVA. Дані наведено у вигляді Me [25; 75], де Me – медіана і 25; 75 – інтерквартильні значення (25 та 75 перцентилі), за непараметричного розподілу ознак відповідно, p <0,05 було прийнято як показник достовірної різниці.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

На підставі вивчення особливостей фенотипових проявів, фізичного та статевого розвитку, ростових показників, варіантів каріотипу в популяції дівчат із СТ виділено певні клініко-генетичні варіанти цього синдрому. Розподіл на варіанти ґрунтується на двох найбільш значущих проявах СТ – затримці зросту й статевого розвитку та наявності характерних фенотипових ознак, які оцінювали в балах відповідно до табл. 1 [19].

Клініко-генетичні варіанти СТ було визначено окремо для дітей допубертатного (0-11 років включно) та пубертатного (12-17 років включно) віку. Критерії визначення клініко-генетичних варіантів відрізняються в допубертатному і пубертатному періодах. В допубертатному періоді основними були ступінь затримки росту та наявність фенотипових ознак синдрому – характерних стигм дизембріогенезу, їх значущість в балах (табл. 1), а в пубертатному – ступінь затримки росту та наявність ознак самостійного справжнього статевого розвитку.

Таблиця 1

Оцінка значущості фенотипових ознак СТ у дітей (бали)

Ознака	Бали	Ознака	Бали
Крилоподібні складки на шиї	5	Гіпертелоризм сосків	2
Низькорослість	4	Епікант	2
Затримка статевого розвитку	4	Коротка шия	2
Низький ріст волосся на шиї	3	Антимонголоїдний розріз очей	2
Деформація нігтьових пластинок (вкорочення / поглиблення в нігтьове ложе)	3	Набряклість/пастозність із тильного боку кистей рук, стоп при народженні	2
		Високе тверде піднебіння	1
Вкорочення IV і V метакарпальних кісток	3	Вальгусна деформація ліктьових суглобів	1
Широка грудна клітка	2	Мікрогнатія	1
Численні пігментні невуси на шкірі	2	Порушення прикусу	1

Для хворих допубертатного віку визначено 6 клініко-генетичних варіантів синдрому (табл. 2):

- Д1а – затримка в зрості ≥ (-)3 SD (нанізм) у поєднанні з наявністю фенотипових ознак зі значимістю ≥ 6 балів;
- Д1б – затримка в зрості ≥ (-)3 SD (нанізм) у поєднанні з наявністю фенотипових ознак зі значимістю ≥ 6 балів;
- Д2а – затримка в зрості від ≥ (-)2 < (-)3 SD (субнанізм) у поєднанні з наявністю фенотипових ознак зі значимістю ≥ 6 балів;
- Д2б – затримка в зрості від ≥ (-)2 < (-)3 SD (субнанізм) у поєднанні з наявністю фенотипових ознак зі значимістю < 6 балів;
- Д3а – затримка в зрості до (-)2 SD у поєднанні з наявністю фенотипових ознак зі значимістю ≥ 6 балів;
- Д3б – затримка в зрості до (-)2 SD у поєднанні з наявністю фенотипових ознак зі значимістю < 6 балів.

Таблиця 2

Характеристика клініко-генетичних варіантів СТ у дітей допубертатного віку

Варіанти	Затримка зросту	Фенотипові ознаки (бали*)	Каріотип (частота)
Д1а	≥ 3 SD	≥ 6	45,X (53,50%); 45,X/46,XX (22,30%); CA-X (24,20%)
Д1б	≥ 3 SD	< 6	45,X (14,29%); 45,X/46,XX (42,86%); CA-X (42,86%)
Д2а	≥ 2 – < 3 SD	≥ 6	45,X (68,42%); 45,X/46,XX (15,79%); CA-X (15,79%)
Д2б	≥ 2 – <3 SD	< 6	45,X (37,50%); 45,X/46,XX (12,50%); CA-X (50,00%)
Д3а	0 – < 2 SD	≥ 6	45,X (9,60%); 45,X/46,XX (40,30%); CA-X (50,10%)
Д3б	0 – < 2SD	< 6	45,X/46,XX (100%)

Примечания: *1. * – сума балів фенотипових ознак СТ, які оцінюють згідно з табл. 1. 2. CA-X – структурні аномалії хромосоми X.*

Для хворих із СТ пубертатного віку виділено інші 6 клініко-генетичних варіантів (табл. 3):

- П1а – затримка в зрості ≥ (-)3 SD (нанізм) і відсутність самостійного справжнього статевого розвитку (Ma-, Me-);
- П1б – затримка в зрості ≥ (-)3 SD (нанізм) у поєднанні з наявністю ознак самостійного справжнього статевого розвитку, а саме: збільшення молочних залоз і поява менструацій вчасно або із запізненням;
- П2а – затримка в зрості від ≥ (-)2 < (-)3 SD (субнанізм) і відсутність ознак самостійного справжнього статевого розвитку (Ma-, Me-);
- П2б – затримка в зрості від ≥ (-)2 < (-)3 SD (субнанізм) і наявність ознак самостійного справжнього статевого розвитку, а саме: збільшення молочних залоз і поява менструацій вчасно або із запізненням;
- П3а – затримка в зрості до (-)2 SD і відсутність ознак самостійного справжнього статевого розвитку (Ma-, Me-);
- П3б – затримка в зрості до (-)2 SD і наявність ознак самостійного справжнього статевого розвитку, а саме: збільшення молочних залоз і поява менструацій вчасно або відстрочено.

Таблиця 3

Характеристика клініко-генетичних варіантів СТ у дітей пубертатного віку

Варіанти	Затримка зросту	Фенотипові ознаки (бали*)	Каріотип (частота)
П1а	≥ 3 SD	Ma-/Me-	45,X (55,93%); 45,X/46,XX (23,73%); CA-X (20,34%)
П1б	≥ 3 SD	Ma+/Me+/-	45,X (40,00%); 45,X/46,XX (26,67%); CA-X (33,33%)
П2а	≥ 2 – < 3 SD	Ma-/Me-	45,X (53,85%); 45,X/46,XX (7,69%); CA-X (38,46%)
П2б	≥ 2 – <3 SD	Ma+/Me+/-	45,X (18,18%); 45,X/46,XX (54,55%); CA-X (27,27%)

П3а	0 – < 2 SD	Ма-/Ме-	45,Х/46,ХХ (20,00%); СА-Х (80,00%)
П3б	0 – < 2SD	Ма+/Ме+/-	45,Х/46,ХХ (75,00%); СА-Х (25,00%)

Примечания: *1. Ма- – відсутність розвитку молочних залоз; 2. Ма+ – збільшення молочних залоз від Ма2 до Ма4 за Tanner; 3. Ме- – відсутність самостійних менструацій; 4. Ме+ – наявність самостійних менструацій від Ме2 до Ме4 за Tanner; 5. Ме+/- – наявність самостійних менструацій від Ме2 до Ме4 за Tanner в строк або відстроченоб. СА-Х – структурні аномалії хромосоми Х.*

Найчастіше в дітей допубертатного віку із СТ визначали варіанти Д1а і Д2а, найрідше – варіант Д3б (рис. 1).

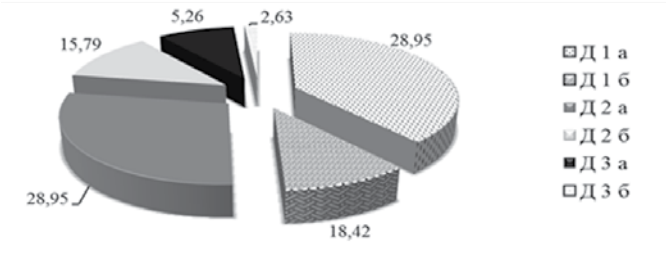

Рис. 1. *Розподіл клініко-генетичних варіантів СТ у дітей допубертатного віку (% від загальної кількості хворих цього віку).*

Найбільшу частку серед дівчат із СТ допубертатного періоду складають діти із нанізмом і субнанізмом та з наявністю фенотипових ознак зі значимістю ≥ 6 балів, найменшу – із затримкою зросту й наявністю фенотипових ознак зі значимістю < 6 балів.

Серед дітей допубертатного віку з клініко-генетичними варіантами Д1а і Д2а найбільша частка хворих мала каріотип 45,Х, який в цих клініко-генетичних варіантах зустрічався достовірно частіше, ніж в інших варіантах (р <0,05). Каріотип 45,Х/46,ХХ достовірно частіше зустрічався у клініко-генетичному варіанті Д1б (р <0,05), ніж в інших, а варіант Д3б був представлений тільки мозаїчним каріотипом. Структурні аномалії хромосоми Х достовірно частіше зустрічались у хворих з клініко-генетичними варіантами Д2б, Д3а (р <0,05) (рис. 2).

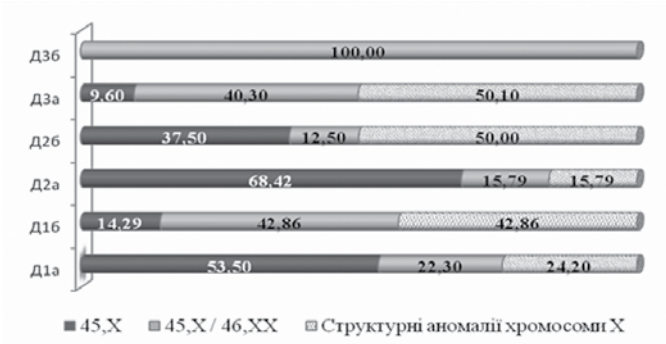

Рис. 2. *Частота різних каріотипів у межах клініко-генетичних варіантів СТ у дітей допубертатного віку (%).*

В пубертатному періоді серед клініко-генетичних варіантів найбільшу частку займає група дівчат із нанізмом і відсутністю статевого розвитку (П1а), решта варіантів зустрічаються значно рідше (рис. 3). Привертає увагу наявність серед хворих із СТ клініко-генетичного варіанту із незначною затримкою росту та справжнім самостійним статевим розвитком.

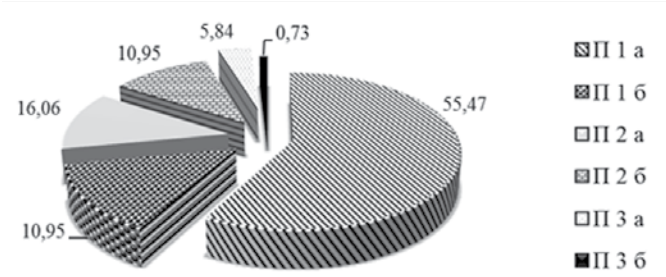

Рис. 3. *Спектр клініко-генетичних варіантів СТ у хворих пубертатного віку (%).*

У хворих пубертатного віку з найбільш значними проявами СТ (клініко-генетичні варіанти П1а, П2а) достовірно частіше реєстрували каріотип 45,Х, ніж з меншим ступенем затримки росту і наявністю ознак самостійного статевого розвитку (П2б) (р < 0,05). Важливо відзначити, що в дітей з клініко-генетичними варіантами із незначною затримкою росту не спостерігали каріотипу 45,Х, за наявності ознак самостійного пубертату (П3б) достовірно частіше, ніж в інших варіантах зустрічався хромосомний мозаїцизм (р < 0,05), а у випадку

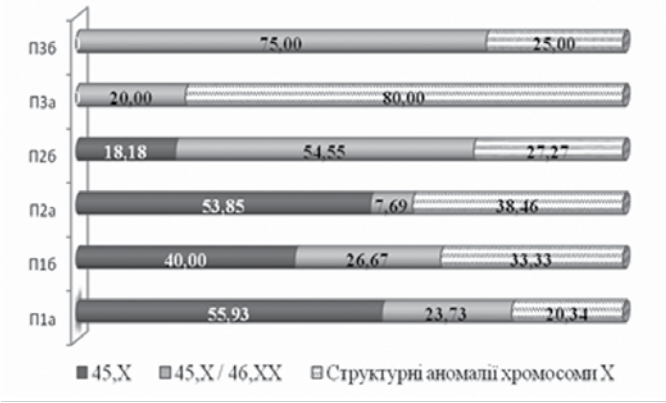

Рис. 4. *Частота каріотипів у хворих із СТ пубертатного віку з різними клініко-генетичними варіантами (%).*

відсутності статевого розвитку (П3а) – структурні аномалії хромосоми X (p < 0,05) (рис. 4):

Дослідження соматотропної функції у дітей в межах груп із різними клініко-генетичними варіантами показало наявність часткового або повного дефіциту СТГ в допубертатному і пубертатному віці тільки у разі наявності затримки росту, що перевищує 2 SD (нанізм і субнанізм). У групах хворих із незначною низькорослістю соматотропна функція була незміненою (рис. 5, 6).

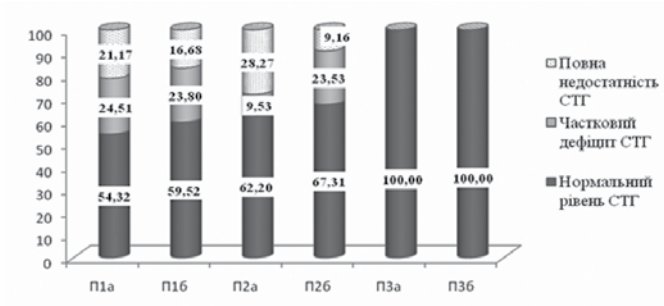

Рис. 5. *Стан соматотропної функції в дівчат із СТ пубертатного віку в межах клініко-генетичних груп (%).*

Достовірної різниці рівня ІФР-1 у дітей, які входять до різних клініко-генетичних груп, виявлено не було (p >0,05).

За нашими даними в Україні вік пацієнтів на початок лікування рГР складає в середньому 11,74 ± 3,79 року. Лікування дівчат із СТ рГР розпочинали в 48,14% випадків у віці до 12 років та у 51,85% випадків у віці понад 12 років [18].

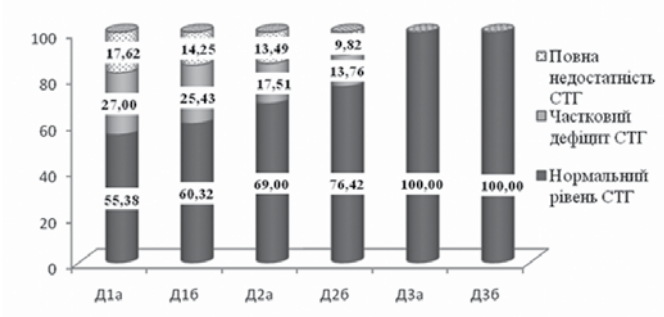

Рис. 6. *Стан соматотропної функції в дівчат із СТ допубертатного віку в межах клініко-генетичних груп (%).*

Аналізуючи ефективність лікування хворих допубертатного віку з різними клініко-генетичними варіантами СТ, визначено, що SD зросту наприкінці лікування препаратами рГР в усіх клініко-генетичних варіантах достовірно відрізняється від SD зросту до лікування (табл. 4). У групі Д3б проліковано 1 дівчину.

Серед дітей пубертатного віку достовірність різниці SD зросту до та наприкінці лікування відмічали тільки в клініко-генетичних варіантах П1а, П1б і П2а, тобто за наявності у хворих нанізму та субнанізму в поєднанні з відсутністю ознак самостійного пубертату (p < 0,05).

Необхідно зазначити, що у варіантах з незначною затримкою росту та наявністю ознак самостійного статевого розвитку (П3а, П3б) зміни SD зросту наприкінці лікування виявилися статистично недостовірними (p >0,05) (табл. 5).

Таблиця 4

SD зросту дівчат з різними клініко-генетичними варіантами СТ допубертатного віку до та наприкінці лікування препаратами рГР (Me [25; 75])

Клініко-генетичний варіант	До лікування	Наприкінці лікування	p
Д1а (n=22)	(-)3,50 [(-)4,00; (-)3,30]	(-)3,14 [(-)3,86; (-)2,23]	0,04
Д1б (n=6)	(-)3,20 [(-)3,80; (-)3,04]	(-)3,10 [(-)3,96; (-)2,11]	0,02
Д2а (n=16)	(-)2,40 [(-)2,60; (-)2,00]	(-)1,97 [(-)3,07; (-)1,36]	0,003
Д2б (n=7)	(-)2,50 [(-)2,90; (-)2,10]	(-)1,32 [(-)2,24; (-)0,61]	0,001
Д3а (n=5)	(-)1,60 [(-)2,90; (-)2,10]	(-)1,10 [(-)1,50; (-)0,34]	0,02
Д3б (n=1)	(-)1,32	(-)0,85	

Таблиця 5

Ступінь затримки зросту (SD) дівчат пубертатного віку із різними клініко-генетичними варіантами СТ перед та наприкінці лікування рГР (Me [25; 75])

Клініко-генетичний варіант	До лікування	Наприкінці лікування	p
П1а (n=18)	(-)3,80 [(-)4,30; (-)3,40]	(-)3,30 [(-)4,00; (-)3,10]	0,03
П1б (n=6)	(-)3,50 [(-)4,10; (-)3,00]	(-)3,20 [(-)3,90; (-)2,70]	0,001
П2а (n=5)	(-)2,70 [(-)2,80; (-)2,20]	(-)2,10 [(-)2,50; (-)2,00]	0,04
П2б (n=4)	(-)2,50 [(-)2,70; (-)2,10]	(-)2,30 [(-)2,60; (-)2,00]	0,8
П3а (n=3)	(-)1,80 [(-)1,90; (-)1,20]	(-)1,70 [(-)1,80; (-)1,10]	0,5
П3б (n=3)	(-)1,80 [(-)1,90; (-)1,20]	(-)1,70 [(-)1,80; (-)1,20]	0,6

Враховуючи, що у разі початку лікування хворих на СТ препаратами рГР у віці після 12 років, через один рік після лікування відсутні статистично значущі поліпшення швидкості росту і зміни SD зросту, на тлі прогресуючого уповільнення швидкості росту з віком, ми вважаємо сприятливим ранній початок лікування дівчат із СТ препаратами рГР на відміну від початку лікування дітей після 12 років, що призводить до зберігання низькорослості хворих і унеможливлює досягнення соціально прийнятного їх дефінітивного зросту.

Однак за нашими даними дівчатам віком понад 12 років з нанізмом і субнанізмом та відсутністю ознак самостійного статевого розвитку (клініко-генетичний варіант П1а, П2а), а також з нанізмом і наявністю самостійного пубертату (клініко-генетичний варіант П1б) призначення лікування препаратами рГР є виправданим, навіть у разі пізнього його початку (табл. 5). В даному випадку хвора не досягне соціально прийнятного зросту в дорослому віці, але ступінь затримки її зросту зменшиться відносно однолітків, що позитивно позначиться на психологічному стані. У клініко-генетичних варіантах із незначною затримкою росту (П3а, П3б) та субнанізмом у поєднанні з наявністю самостійного статевого розвитку (П2б) пізній початок лікування не призведе до ефективного збільшення зросту (табл. 5).

Таким чином, ми вважаємо, що під час призначення препаратів рГР для лікування дівчат із СТ необхідно використовувати індивідуальний підхід, який залежить від сукупності чинників, а саме: віку на початку лікування, ступеня затримки росту, наявності самостійного пубертату, стану соматотропної функції гіпофіза.

На нашу думку, дівчатам із СТ пубертатного віку за наявності нанізму й субнанізму та відсутністю ознак самостійного статевого розвитку (клініко-генетичні варіанти П1а, П2а) й нанізму з самостійним пубертатом (клініко-генетичний варіант П1б) призначення препаратів рГР для лікування є виправданим, навіть у разі його початку в пубертатному віці. Навпаки, лікування рГР хворих із СТ пубертатного віку, яких віднесено до клініко-генетичних варіантів П2б, П3а, П3б з нормальною соматотропною функцією гіпофіза, вважаємо недоцільним.

За наявності дефіциту СТГ лікування препаратами рГР обґрунтовано проводити в дозі 0,03 мг/кг/добу з корекцією її в разі потреби кожні 6 місяців протягом лікування. Підставою для цього є проведений нами аналіз лікування дівчат із СТ та дефіцитом СТГ препаратами рГР в дозі 0,03 мг/кг/добу. Швидкість росту в цих хворих за один рік складала 6,82 [5,30; 7,20] см і достовірно не відрізнялась від швидкості росту у групі дівчат із СТ аналогічного віку, які отримували лікування рГР в звичайній дозі 0,05 мг/кг/добу – 7,25 [5,50; 8,00] см (p >0,05) [18].

ВИСНОВКИ

1. Визначені нами клініко-генетичні варіанти СТ у дівчат допубертатного і пубертатного віку, в

основу яких залежно від віку покладено ступінь затримки росту, наявність ознак самостійного справжнього статевого розвитку, бальну оцінку стигм дизембріогенезу, можуть використовуватися для ранньої діагностики патології, а також вибору індивідуального підходу до терапії рГР.

2. Найбільша кількість хворих допубертатного віку, в яких діагностовано СТ, мають ознаки клініко-генетичного варіанту Д1а (нанізм у поєднанні з фенотиповими ознаками зі значимістю ≥ 6 балів), в якому основна частка хворих має каріотип 45,Х, найменша частка – характеристики клініко-генетичного варіанту Д3б (затримка зросту в поєднанні з фенотиповими ознаками зі значимістю 6 балів) і які мають каріотип 45,Х/46,ХХ.

3. Найбільша частка хворих пубертатного віку, в яких діагностовано СТ, мають ознаки клініко-генетичного варіанту П1а (із нанізмом і відсутністю ознак самостійного справжнього статевого розвитку) і каріотип 45,Х, найменша – компоненти клініко-генетичного варіанту П3б (із затримкою росту і ознаками самостійного статевого розвитку).

4. Частковий або повний дефіцит СТГ виявлено лише в 35,65% хворих на СТ різного віку, які входять до клініко-генетичних варіантів із наявністю нанізму і субнанізму (Д1а – Д2б, П1а – П2б).

5. Дівчатам із СТ пубертатного віку за наявності нанізму й субнанізму при відсутності ознак самостійного статевого розвитку (клініко-генетичні варіанти П1а, П2а), а також із нанізмом та самостійним пубертатом (клініко-генетичний варіант П1б) призначення препаратів рГР для лікування є виправданим, навіть у разі пізнього його початку.

6. Лікування препаратами рГР хворих із СТ пубертатного віку з нормальною соматотропною функцією гіпофіза, яких віднесено до клініко-генетичних варіантів П2б (субнанізм і наявність ознак самостійного справжнього статевого розвитку), П3а (затримка росту та відсутність ознак самостійного справжнього статевого розвитку), П3б (затримка росту та ознаки самостійного справжнього статевого розвитку), є недоцільним.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Bondy C.A.* Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Consensus Study Group [Text] / C. A. Bondy; Turner Syndrome Study Group // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 92. – N. 1. – P. 10–25.
2. *Bondy C. A.* Turner's syndrome and X chromosome-based differences in disease susceptibility [Text] / C. A. Bondy // Gend. Med. – 2006. – Vol. 3. – N. 1. – P. 18–30.
3. *Rappold G. A.* New roles of SHOX as regulator of target genes [Text] / G. A. Rappold, C. Durand, E. Decker [et al.] // Pediatr. Endocrinol. Rev. – 2012. – Vol. 9. – Suppl. 2. – P. 733–738.
4. *de Lemos-Marini S.* H. Spontaneous final height in Turner's syndrome in Brazil [Text] / S. H. de Lemos-Marini, A. M. Morcillo, M. T. Baptista [et al.] // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 20. – N. 11. – P. 1207–1214.
5. *Hagen C. P.* FSH, LH, inhibin B and estradiol levels in Turner syndrome depend on age and karyotype: longitudinal study of 70 Turner girls with or without spontaneous puberty [Text] / C. P. Hagen, K. M. Main, S. Kjaergaard, A. Juul // Hum. Reprod. – 2010. – Vol. 25. – N. 12. – P. 3134–3141.
6. *Дедов И. И.* Синдром Шерешевского-Тернера (патогенез, клиника, диагностика, лечение): метод. рекомендации [Текст] / И. И. Дедов, В. А. Петеркова, Н. Н. Волеводз. – М., ГУЭНЦ РАМН, 2009. – 56 с.
7. *Guarneri M. P.* Turner's syndrome [Text] / M. P. Guarneri, S. A. Abusrewil, S. Bernasconi [et al.] // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 14. – Suppl. 2. – P. 959–965.
8. *Wiśniewski A.* Spontaneous growth of girls with Turner's syndrome until 6 years of age [Text] / A. Wiśniewski, K. Milde, R. Stupnicki // Endokrynol. Diabetol. Chor. Przemiany Materii Wieku Rozw. – 2006. – Vol. 12. – N. 1. – P. 7–11.
9. *Gonzalez L.* The Patient with Turner Syndrome: Puberty and Medical Management Concerns [Text] / L. Gonzalez, S.F. Witchel // Fertil. Steril. – 2012. – Vol. 98.– N. 4. – P. 780–786.
10. *Gravholt C. H.* Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome [Text] / C. H. Gravholt // Eur. J. Endocrinol. – 2004. – Vol. 151. – N. 6. – P. 657–687.
11. *Saenger P.* Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome [Text] / P. Saenger, K. A. Wikland, G. S. Conway [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86. – N. 7. – P. 3061–3069.
12. *Зелинская Н.Б.* Фенотипические особенности синдрома Шерешевского - Тернера у детей Украины и их взаимосвязь с кариотипом / Н.Б. Зелинская, И.Ю. Шевченко, Ю.А. Щербак, Н.Л. Погадаева, Е.В. Глоба // Педиатрия. Восточная Европа. – 2014. – № 4 (08). – С. 29-39.

13. *Linglart A.* Growth hormone treatment before the age of 4 years prevents short stature in young girls with Turner syndrome [Text] / A. Linglart, S. Cabrol, P. Berlier [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2011. – Vol. 164. – N. 6. – P 891–897.
14. *Ross J.* Impact of age and duration of growth hormone therapy in children with Turner syndrome [Text] / J. Ross, P. A. Lee, R. Gut, J. Germak // Horm. Res. Paediatr. – 2011. – Vol. 76. – N. 6. – P. 392–399.
15. *Ross J. L.* Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome [Text] / J. L. Ross, C. A. Quigley, D. Cao [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364. – N. 13. – P. 1230–1242.
16. Наказ МОЗ України № 84 від 16.02.2004 року «Про створення реєстру дітей, хворих на гіпофізарний нанізм».
17. Наказ МОЗ України №55 від 03.02.2009. «Про затвердження протоколів лікування дітей з ендокринними захворюваннями».
18. *Зелінська Н.Б.* Особливості лікування дітей із синдромом Шерешевського-Тернера препаратами рекомбінантного гормону росту [Текст] / Н.Б. Зелінська, І.Ю. Шевченко, Є.В. Глоба // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2016. – № 2 (54). – С. 35–41. http://dx.doi.org/10.24026/1818-1384.2(54).2016.75869
19. *Зелінська Н.Б.* Діагностика синдрому Шерешевського-Тернера у дітей: метод. рекомендації [Text] /: Н.Б. Зелінська, І.Ю. Шевченко, Є.В. Глоба. – К., УНПЦЕХ,ТЕОіТ, 2016. – 23 с.

REFERENCES

1. Bondy CA; Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Jan;92(1):10-25. Epub 2006 Oct 17. https://doi.org/10.1210/jc.2006-1374
2. Bondy CA. Turner's syndrome and X chromosome-based differences in disease susceptibility.Gend Med. 2006 Mar;3(1):18-30.
3. Rappold GA, Durand C, Decker E, Marchini A, Schneider KU. New roles of SHOX as regulator of target genes. Pediatr Endocrinol Rev. 2012 May;9 Suppl 2:733-738.
4. de Lemos-Marini SH, Morcillo AM, Baptista MT, Guerra-Jr G, Maciel-Guerra AT. Spontaneous final height in Turner's syndrome in Brazil. J Pediatr Endocrinol Metab. 2007 Nov;20(11):1207-1214.
5. Hagen CP, Main KM, Kjaergaard S, Juul A. FSH, LH, inhibin B and estradiol levels in Turner syndrome depend on age and karyotype: longitudinal study of 70 Turner girls with or without spontaneous puberty. Hum Reprod. 2010 Dec;25(12):3134-3141. doi: 10.1093/humrep/deq291. Epub 2010 Oct 17.
6. Dedov II, Peterkova VA, Volevodz NN. Sindrom Shereshevskogo-Ternera (patogenez, klinika, diagnostika, lechenie): metod. rekomendatsii [Turner's syndrome (pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment): methodic recommendations]. M.: GUENTs RAMN; 2009. 56 p. [Russian].
7. Guarneri MP, Abusrewil SA, Bernasconi S, Bona G, Cavallo L, Cicognani A, Di Battista E, Salvatoni A; International Workshop on Management of Puberty for Optimum Auxological Results. Turner's syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab. 2001 Jul;14 Suppl 2:959-65.
8. Wiśniewski A, Milde K, Stupnicki R. [Spontaneous growth of girls with Turner's syndrome until 6 years of age]. Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw. 2006;12(1):7-11. [Polish].
9. Gonzalez L, Witchel SF. The patient with Turner syndrome: puberty and medical management concerns. Fertil Steril. 2012 Oct;98(4):780-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.07.1104. Epub 2012 Aug 9.
10. Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. Eur J Endocrinol. 2004 Dec;151(6):657-87.
11. 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; Fifth International Symposium on Turner Syndrome. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Jul;86(7):3061-9.
12. Zelinskaya NB, Shevchenko IYu, Shcherbak YuA, Pogadaeva NL, Globa YeV. [Phenotypic features of Turner's syndrome in children of Ukraine and their correlation with karyotype]. Pediatrics. Eastern Europe. 2014;4:29-39. [Russian]. ISSN: 2307-4345. eISSN: 2414-2204
13. Linglart A, Cabrol S, Berlier P, Stuckens C, Wagner K, de Kerdanet M, Limoni C, Carel JC, Chaussain JL; French Collaborative Young Turner Study Group. Growth hormone treatment before the age of 4 years prevents short stature in young girls with Turner syndrome. Eur J Endocrinol. 2011 Jun;164(6):891-897. doi: 10.1530/EJE-10-1048. Epub 2011 Mar 11.
14. Ross J, Lee PA, Gut R, Germak J. Impact of age and duration of growth hormone therapy in children with Turner syndrome. Horm Res Paediatr. 2011;76(6):392-399. doi: 10.1159/000333073. Epub 2011 Nov 29.

15. Ross JL, Quigley CA, Cao D, Feuillan P, Kowal K, Chipman JJ, Cutler GB Jr. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome. N Engl J Med. 2011 Mar 31;364(13):1230-1242. doi: 10.1056/NEJMoa1005669.

16. Nakaz MOZ Ukrainy N 84 Pro stvorennia reestru ditei, khvorykh na hipifizarnyi nanizm [Internet]. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; 2004 Feb 16. [Ukrainian]. Available from: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20040216_84.html

17. Nakaz MOZ Ukrainy N 55 Pro zatverdzhennia protokoliv likuvannia ditei z endokrynnymy zakhvoriuvanniamy [Internet]. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; 2009 Feb 03. [Ukrainian]. Available from: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20090203_55.html

18. Zelinska NB, Shevchenko IYu, Hloba YeV. [Treatment of children with Turner's syndrome with recombinant growth hormone]. Clinical Endocrinology Endocrine Surgery. 2016;2:35-41.

19. Zelinska NB, Shevchenko IYu, Hloba YeV. Diahnostyka syndroma Shereshevskoho-Ternera u ditei: metod. rekomendatsii [Diagnosis of Shereshevsky-Turner syndrome in children: methodic recommendations]. K.: Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine; 2016. 23 p. [Ukrainian].

РЕЗЮМЕ

Клініко-генетичні варіанти синдрому Тернера та обґрунтування вибору їх лікування

Н.Б. Зелінська, І.Ю. Шевченко, Є.В. Глоба

Вступ. Основним клінічним проявом синдрому Тернера (СТ) є низькорослість, яку спостерігають у 98-100% хворих. За каріотипу 45,Х у дівчат вторинні статеві ознаки не розвиваються, може бути різний ступінь затримки їхнього розвитку у разі мозаїцизму. Фенотипові прояви СТ мають значну варіативність за різних варіантів каріотипу, що ускладнює діагностику, особливо, у разі мозаїцизму. У доступній літературі немає даних щодо індивідуального підходу до призначення терапії препаратами рекомбінантного гормону росту (рГР) дівчатам із СТ.

Мета дослідження – визначити клініко-генетичні варіанти СТ у дівчат допубертатного і пубертатного віку і особливості їх фізичного, статевого розвитку, соматотропної функції для визначення індивідуальних показань до гормональної терапії розладів росту і статевого розвитку.

Матеріали і методи. Проведено аналіз реєстру, до якого увійшли 566 дітей із СТ за 12 років. Також проведене детальне обстеження 150 дівчат із СТ, під час якого вивчали фенотипові прояви СТ, показники фізичного і статевого розвитку, стан соматотропної функції, ефективність лікування дітей різного віку препаратами рГР.

Результати та обговорення. Визначено клініко-генетичні варіанти СТ в дівчат допубертатного і пубертатного віку. Найбільша кількість хворих допубертатного віку з СТ мають нанізм у поєднанні з фенотиповими ознаками високої значимості та каріотип 45,Х, найменша частка – затримку росту в поєднанні з фенотиповими ознаками низької значимісті та каріотип 45,Х/46,ХХ. Найбільша частка хворих пубертатного віку з СТ мають нанізм за відсутності ознак самостійного справжнього статевого розвитку і каріотип 45,Х, найменша – затримку росту і ознаки самостійного статевого розвитку.

Частковий або повний дефіцит СТГ виявлено в 35,65% хворих на СТ різного віку, які входять до клініко-генетичних варіантів із наявністю нанізму і субнанізму.

Висновки. Клініко-генетичні варіанти СТ можуть використовуватися для ранньої діагностики патології, а також вибору індивідуального підходу до терапії рГР. Дівчатам із СТ пубертатного віку за наявності нанізму й субнанізму при відсутності ознак самостійного статевого розвитку а також із нанізмом та самостійним пубертатом призначення препаратів рГР для лікування є виправданим, навіть у разі пізнього його початку. Лікування препаратами рГР хворих із СТ пубертатного віку з нормальною соматотропною функцією гіпофіза, субнанізмом і наявністю ознак самостійного справжнього статевого розвитку, а також із затримкою росту за відсутності або наявності ознак самостійного справжнього статевого розвитку є недоцільним, оскільки пізній початок лікування не призведе до ефективного збільшення зросту.

Ключові слова: синдром Тернера, діти, каріотип, затримка росту, статевий розвиток, клініко-генетичні варіанти.

РЕЗЮМЕ

Клинико-генетические варианты синдрома Тернера и обоснование выбора их лечения

Н.Б. Зелинская, И.Ю. Шевченко, Е.В. Глоба

Введение. Основным клиническим проявлением

синдрома Тернера (СТ) является низкорослость, которую наблюдают у 98-100% больных. При кариотипе 45,X у девочек не развиваются вторичные половые признаки, может быть разная степень задержки их развития в случае мозаицизма. При различных вариантах кариотипа фенотипические проявления СТ имеют значительную вариативность, что затрудняет диагностику, особенно в случае мозаицизма. В доступной литературе нет данных относительно индивидуального подхода к назначению терапии препаратами рекомбинантного гормона роста (рГР) девочкам с СТ.

Цель исследования – определить клинико-генетические варианты СТ у девочек допубертатного и пубертатного возраста и особенности их физического, полового развития, соматотропной функции с целью определения индивидуальных показаний к назначению гормональной терапии расстройств роста и полового развития.

Материалы и методы. Проведен анализ реестра, в который вошли 566 детей с СТ за 12 лет. Также проведено детальное обследование 150 девочек с СТ, во время которого изучали фенотипические проявления СТ, показатели физического и полового развития, состояние соматотропной функции, эффективность лечения детей разного возраста препаратами рГР.

Результаты и обсуждение. Определены клинико-генетические варианты СТ у девочек допубертатного и пубертатного возраста. Наибольшее количество больных допубертатного возраста с СТ имеют нанизм в сочетании с фенотипическими проявлениями высокой значимости и кариотип 45,X, наименьшая доля – задержку роста в сочетании с фенотипическими признаками низкой значимости и кариотип 45,X/46,XX. Наибольшая доля больных пубертатного возраста с СТ имеют нанизм и отсутствие признаков самостоятельного истинного полового развития и кариотип 45,X, наименьшая – задержку роста и признаки самостоятельного полового развития.

Частичный или полный дефицит СТГ выявлен у 35,65% больных с СТ разного возраста, входящих в клинико-генетические варианты с наличием нанизма и субнанизма.

Выводы. Клинико-генетические варианты СТ могут использоваться для ранней диагностики патологии, а также выбора индивидуального подхода к терапии рГР. Девочкам с СТ пубертатного возраста при наличии нанизма и субнанизма и отсутствии признаков самостоятельного полового развития, а также с нанизмом и с самостоятельным пубертатом назначение препаратов рГР для лечения низкорослости оправдано, даже в случае позднего его начала. Является нецелесообразным лечение препаратами рГР больных с СТ пубертатного возраста с нормальной соматотропной функцией гипофиза, субнанизмом и наличием признаков самостоятельного полового развития, а также с задержкой роста и отсутствием или наличием признаков самостоятельного полового развития, поскольку позднее начало лечения не приведет к эффективному увеличению роста.

Ключевые слова: синдром Тернера, дети, кариотип, задержка роста, половое развитие, клинико-генетические варианты.

SUMMARY

Clinical and genetic variants of Turner syndrome and the rationale for the choice of their treatment

Zelinska NB, Shevchenko IYu, Hloba YeV

Background. The main clinical manifestation of Turner syndrome (TS) is short stature, which is observed in 98-100% of patients. In cases of karyotype 45,X girls do not develop puberty, different degrees of developmental delay can also occur in cases of mosaicism. The phenotype of TS have different variants that makes it difficult to diagnose, especially in case of mosaicism. In the available literature there is no data on the individual approach to the therapy with recombinant growth hormone (rGH) in girls with TS.

Objective. To determine the clinical and genetic variants of TS girls before puberty and of puberty age, and especially their physical and pubertal development, growth hormone function in order to determine the individual indications for hormonal treatment of growth and puberty disorders.

Materials and methods. We performed analysis of registry, which includes 566 children with TS during 12 years. Also we carried out a detailed survey of 150 girls with TS, during which the phenotypic features, parameters of physical and sexual development, growth hormone status of function, efficiency of treatment with rGH in children of different ages were assessed.

Results and discussion. We identified clinical and genetic variants of girls with TS before puberty and of puberty age. The largest proportion of patients with

TS before puberty age have dwarfism in conjunction with phenotypic features of high importance and karyotype 45,X, the smallest share – growth retardation in combination with phenotypic features of low significance and karyotype 45,X/46,XX. The greatest proportion of patients with TS of puberty age have dwarfism and lack of signs of the spontaneous pubertal development and karyotype 45,X, and the lowest – delayed growth and spontaneous puberty.

Partial or complete deficiency of growth hormone was detected in 35,65% of patients with TS of different ages belonging to the clinical and genetic variants with dwarfism.

Conclusions. Clinical and genetic variants of TS can be used for early diagnosis, as well as the choice of individual approach to rGH therapy. In girls with TS of puberty age in the presence of dwarfism and without spontaneous pubertal development as well as with dwarfism and spontaneous puberty appointment rGH for the treatment of short stature is justified, even in the case of late initiation. In contrast, it is inappropriate to start rGH treatment in puberty age patients with TS in cases of normal function of the pituitary growth hormone with dwarfism and with spontaneous pubertal development as well as those with growth retardation in presence or without of spontaneous puberty because delayed initiation of rGH does not lead to effective increase in growth.

Keywords: Turner syndrome, children, karyotype, growth retardation, pubertal development, clinical and genetic variants.

Дата надходження до редакції 13.02.2017 р.