

Діагностика синдрому Шерешевського–Тернера у дітей

Методичні рекомендації (2016 р.)

Установа-розробник: Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

Укладачі: д. мед. н., ст. н. с. Зелінська Н.Б. (+38044) 238-76-65; к. мед. н. Шевченко І.Ю. (+38044) 238-76-65; к. мед. н., ст. н. с. Глоба Є.В. (+38044) 238-76-65

Рецензент: Головний позаштатний спеціаліст зі спеціальності «Педіатрія» МОЗ України, д. мед. н., проф. Бекетова Г.В.

Перелік скорочень

АТПО	антитіла до тиреоїдної пероксидази
вТ4	тироксин вільний
ІМТ	індекс маси тіла
ІФР-1	інсуліноподібний фактор росту-1
ЛГ	лютеїнізуючий гормон
МЩКТ	мінеральна щільність кісткової тканини
рГР	рекомбінантний гормон росту
ССС	серцево-судинна система
СТГ	соматотропний гормон
СШТ	синдром Шерешевського–Тернера
Ca++	кальцій іонізований
ТТГ	тиреотропний гормон
УЗД	ультразвукове дослідження
ФСГ	фолікулостимулюючий гормон
SD	стандартне відхилення

Синдром Шерешевського–Тернера (СШТ) (код МКБ-10: Q 96) — друга за частотою патологія, що супроводжується низькорослістю, є наслідком аномалій хромосоми X і поєднує ендокринні, репродуктивні, серцево-судинні, психосоціальні порушення та вроджені вади розвитку. Поширеність СШТ в різних популяціях становить від 25 до 210 на 100 000 живих новонароджених дівчат. Значне запізнення зі встановлення первинного діагнозу СШТ спостерігають майже в усіх досліджуваних популяціях, проте діагноз СШТ у пацієнтів із каріотипом 45,X встановлюють раніше, ніж за наявності інших його варіантів. У багатьох країнах каріотип 45,X реєструють у 50–70 % хворих із СШТ, тоді як 30–50 % є носіями різних варіантів структурних аномалій хромосоми X або мають мозаїчний варіант каріотипу. Рання діагностика СШТ ґрунтується на визначенні характерних фено-

типових ознак під час первинного огляду дитини зі скаргами на затримку зросту або статевого розвитку.

Фенотипові прояви СШТ мають значну варіативність за різних варіантів каріотипу, що ускладнює діагностику, особливо за наявності хромосомного мозаїцизму. Основний прояв СШТ — затримка зросту різного ступеня: майже у 20–30 % дівчат, які звертаються по допомогу з приводу затримки зросту, діагностують цей синдром. Дефінітивний зріст хворих із каріотипом 45,X не перевищує 142–145 см, що майже на 20 см нижче, ніж середній зріст здорових жінок у популяції. Як правило, у новонароджених дівчат із СШТ спостерігають нормальний для їхнього гестаційного віку зріст і масу тіла. Тому СШТ у новонароджених діагностують лише за наявності характерних фенотипових ознак, а саме: пастозності/набряку тильного боку кистей або стоп,

крилоподібних складок на шії. За відсутності цих ознак СШТ зазвичай не діагностують. Основний прояв СШТ — це низькорослість, яку найчастіше діагностують лише в пубертатному віці, коли не відбувається ростового стрибка, а відставання в зрості стає максимальним. До частих проявів СШТ належать гіпогонадізм і первинна аменорея.

Гонади хворих — це сполучнотканинні тяжі, в яких містяться недиференційовані клітини або рудименти жіночих гонад. Морфологічно нормальні яєчники візуалізують у 18 % пацієнок і значно частіше — у носіїв мозаїчних варіантів каріотипу. Деякі автори відзначають окремі випадки нормальної функції яєчників у пацієнок з каріотипом 45,X. Описані випадки спонтанних і повторних вагітностей та пологів у цих хворих. Вважають, що фізіологічна вагітність настає у 2–10 % пацієнок, в останніх дослідженнях показано, що повна моносоμία X у лейкоцитах периферичної крові не виключає наявності мозаїцизму в яєчниках. Разом з тим в Україні панує хибна думка щодо безплідності всіх жінок із СШТ, тому проблемою їхньої фертильності майже не займаються, хоча наразі достатньо можливостей для забезпечення фертильності багатьох жінок із цією патологією. Важливою для цього є своєчасна й адекватна терапія статевими гормонами, починаючи з раннього пубертатного віку, для наближеного до фізіологічного статевого розвитку, досягнення нормальних розмірів матки та яєчників, встановлення регулярного менструального циклу.

Велика частка у збільшенні захворюваності та смертності хворих на СШТ належить уродженим і набутим захворюванням серця: аневризма та розшарування аорти, вади клапанів серця, гіпертонічна хвороба, тромбоемболія, інфаркт міокарда. За даними деяких авторів, у 56 % хворих із СШТ виявляють патологію серцево-судинної системи (ССС). Вроджені вади можуть бути виявлені при народженні, проте найчастіше вони залишаються недиагностованими.

Важливо зазначити, що коарктацію аорти можна виявити не в ранньому дитячому віці, а тільки в дітей старшого віку або дорослих; двостулковий аортальний клапан у молодому віці, як правило, клінічно не проявляється, його знаходять випадково під час цілеспрямованого скринінгового дослідження.

Вади сечовидільної системи у хворих із СШТ спостерігають у 30–40 % випадків. Під час ультразвукового дослідження (УЗД) найчастіше виявляють вади чашечково-мискової системи, підковоподібну нирку, мальротацию та інші аномалії розташування.

За даними літератури, у 50 % пацієнтів реєструють такі ускладнення, як інфекції сечовидільних шляхів, протеїнурію та артеріальну гіпертензію. За своєчасної діагностики та вчасно розпочатого лікування СШТ досягають поліпшення якості життя і здоров'я хворих.

На базі відділу дитячої ендокринології Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України у 2004 році була створена база даних дітей із СШТ.

Виконано ретроспективний аналіз 566 реєстраційних карт хворих із СШТ віком від 11 місяців до 18,2 року за 2005–2015 рр. Реєстраційні карти заповнювали обласні та міські дитячі ендокринологи, щорічно поновлюючи дані щодо динаміки фізичного й статевого розвитку, змін тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (вТ4), антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТПО), у препубертатному віці — фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), естрадіолу, біохімічних показників, кісткового віку тощо. Базу даних пацієнтів із СШТ створено з використанням власних даних обстеження хворих, щорічних офіційних статистичних звітів МОЗ України (2005–2015 рр.), звітів обласних дитячих ендокринологів згідно з наказом МОЗ України.

У базі даних пацієнтів із СШТ реєстрували таку інформацію: місце проживання дитини, дату народження, дату та вік, в якому вперше встановлено діагноз, каріотип, показники об'єктивного огляду (зріст, SD зросту, маса тіла, індекс маси тіла (ІМТ), стадії статевого розвитку за Таннером, фенотипові особливості); рівні у крові ТТГ, вТ4, АТПО, паратгормона, соматотропного гормону (СТГ), ЛГ, ФСГ, естрадіолу, інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1), біохімічні показники крові (загальний холестерин, тригліцериди, холестерин ліпопротеїдів високої щільності, холестерин ліпопротеїдів низької щільності, натрій, калій, кальцій іонізований (Ca⁺⁺), фосфор, глюкоза); показники рентгенологічного обстеження (кістковий вік, денситометрія — мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ), співвідношення МЩКТ пацієнта до середнього показника МЩКТ у групі людей аналогічної статі та віку (Z-критерій); дані функціонального дослідження (УЗД органів малого таза — розміри яєчників, матки, наявність фолікулів, товщина ендометрію; УЗД щитоподібної залози — розміри, ехоструктура, наявність новоутворень; УЗД органів черевної порожнини — стан печінки, жовчного міхура, підшлункової залози, нирок, надниркових залоз); вік початку та тривалість безперервної терапії препаратами рекомбінантного гормону росту (рГР), естрогенами тощо.

До бази даних були включені діти з підтвердженим діагнозом СШТ, що ґрунтувався на генетичному обстеженні з визначенням каріотипу в медико-генетичних центрах за місцем проживання.

При стандартному дослідженні каріотипу аналізують 30 клітин периферичної крові, що дає змогу виявити понад 10 % випадків хромосомного мозаїцизму із 95 % ймовірністю.

Контрольну групу утворили 525 соматично здорових дівчат із нормальним жіночим каріотипом

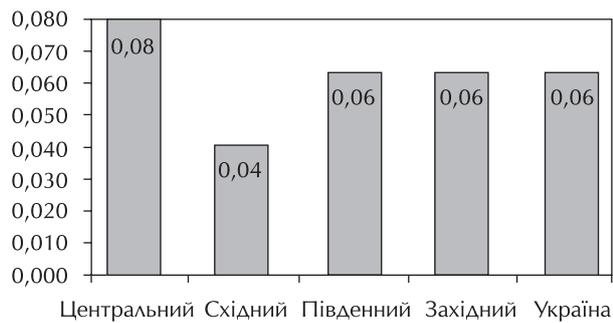


Рис. 1. Поширеність СШТ у регіонах України (на 1000 дитячого населення)

віком від 10 місяців до 17 років, яких було обстежено під час профілактичних оглядів у дитячих дошкільних закладах і школах м. Києва, Київської та Вінницької областей.

Методичні рекомендації призначені для лікарів-педіатрів, дитячих ендокринологів, дитячих гінекологів, генетиків, лікарів загальної практики — сімейної медицини та лікарів-інтернів.

Поширеність СШТ у дітей в Україні

Поширеність СШТ в Україні становить 77,53 на 100 000 живих новонароджених дівчат або 0,06 на 1000 дитячого населення віком 0–17 років включно. Найчастіше СШТ діагностували в центральному, найрідше — у східному регіоні (рис. 1). Упродовж останніх 5 років щорічно вперше діагностували від 17 до 25 випадків синдрому.

Поширеність СШТ серед дитячого населення України аналогічна поширеності в інших країнах. Найбільшу поширеність СШТ зареєстровано серед дитячого населення України в центральному регіоні, найменшу — у східному.

Вікові особливості первинної діагностики СШТ

В Україні СШТ діагностували в дівчат від народження до 17-річного віку, середній вік становив $(9,33 \pm 4,93)$ року на момент встановлення діагнозу.

Вік, в якому вперше діагностують хворобу, має певні відмінності, що залежать від каріотипу: найменший — за наявності каріотипу 45,X — становить $(8,96 \pm 5,28)$ року, найбільший — за структурних аномалій хромосоми X — $(10,49 \pm 3,95)$ року, у хворих із хромосомним мозаїцизмом — $(9,50 \pm 4,41)$ року. Це пояснюють тим, що дівчатам з каріотипом 45,X притаманні типові прояви СШТ, що дає змогу вчасно діагностувати цю патологію в більшості випадків.

В 1,62 % дівчат діагноз було встановлено на першому році життя, у 3,60 % — в 1–4-річному віці, у 9,46 % — у 5–7-річному віці, у 18,92 % — у ранньому пубертатному віці (у 8–11-річних пацієнток), у 66,40 % — у пубертатному віці (у 12–17-річних). Таким чином, спостерігали збільшення з віком випадків діагностування СШТ із максимальною частотою в пубертатному віці (рис. 2).

На першому році життя діагноз, як правило, встановлювали за наявності характерних ознак захворювання — значного лімфостазу на кінцівках, стигм дизембріогенезу та вроджених вад розвитку; у пубертатному віці основними проблемами, які змушують батьків звертатися до лікаря, є затримка зросту та відсутність статевого розвитку або затримка настання менструації.

З анамнезу з'ясовано, що низькорослість різного ступеня спостерігали в дівчат у середньому в $(5,21 \pm 3,15)$ року. Незважаючи на це, діагноз встановлювали із запізненням у середньому на $(4,12 \pm 2,78)$ року.

Варіанти каріотипу в дітей із СШТ в Україні

Серед дівчат із СШТ зареєстрували різні варіанти каріотипу: моносомію (45,X) — у 59,32 % хворих; мозаїцизм (45,X/46,XX) — у 22,90 %; структурні аномалії хромосоми X — у 17,78 %. В Україні найбільша частка хворих із діагностованим СШТ мають каріотип 45,X, який переважає в кожному регіоні. Найбільший відсоток дівчат з каріотипом 45,X спостерігають у східному та західному регіонах України. У центральному регіоні частка дітей з моносомією X становить менше

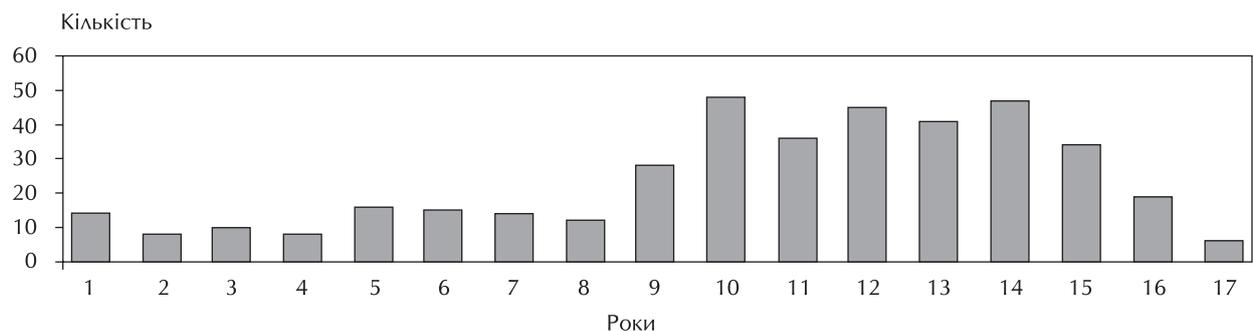


Рис. 2. Кількість випадків встановленого діагнозу СШТ залежно від віку хворих (абс. кількість)

50,00 %, натомість тут виявлено найбільший відсоток структурних аномалій хромосоми X.

Найбільше мозаїчний варіант каріотипу виявляють у хворих із південного регіону. Привертає увагу той факт, що в західному та східному регіонах частка структурних аномалій хромосоми X більша, ніж мозаїцизму. В Україні відзначено пізню діагностику СШТ у дітей з максимальною частотою первинної реєстрації випадків у пубертатному віці. У найбільш пізньому віці діагноз встановлюють у західному регіоні, у найбільш ранньому віці — у східному регіоні України. Найбільшу частку випадків ранньої первинної діагностики СШТ становлять хворі з каріотипом 45,X, що пояснюють наявністю типових ознак патології в таких дівчат. Найбільша частка хворих із СШТ (59,32 %) мають каріотип з моносомією хромосоми X.

В Україні СШТ залишається поза належною увагою педіатрів і лікарів інших спеціальностей, що унеможливає вчасне встановлення цього діагнозу й надання ефективної медичної, психологічної й соціальної допомоги дитині та її родині. Це зумовлює необхідність активного й цілеспрямованого виявлення цієї патології в дівчат, надто із затримкою зросту і статевого розвитку.

Фенотипові особливості СШТ у дітей з різним каріотипом

За даними аналізу фізикального обстеження дітей із СШТ визначено, що фенотипові прояви СШТ у дітей України вирізняються значною варіативністю.

Найчастіші фенотипові ознаки в загальній популяції дівчат із СШТ в Україні — низькорослість різного ступеня (100 %), вкорочення IV та V метакарпальних кісток (74,62 %), аномалії нігтьових пластинок (73,31 %), широка грудна клітка (60,67 %), коротка шия (58,63 %), низький ріст волосся на шиї (48,64 %) та гіпертелоризм сосків (51,03 %), які найчастіше (більше ніж у 50,00 % пацієнтів) спостерігають у групі дітей із каріотипом 45,X.

У групі дітей із мозаїчним каріотипом найчастіше, крім низькорослості, спостерігають такі ознаки, як вкорочення IV та V метакарпальних кісток (68,43 %), деформація нігтьових пластинок (63,11 %), широка грудна клітка й гіпертелоризм сосків (50,12 %), решта стигм мають частоту менше ніж 40,00 %.

Розподіл ознак у групі дітей зі структурними аномаліями хромосоми X подібний до розподілу в групі дітей з моносомією, хоча з меншою частотою, крилоподібні складки на шиї та птоз не виявлені в жодній з обстежених пацієнток. У межах груп, які порівнювали за каріотипом, у дітей з каріотипом 45,X достовірно частіше ($p < 0,05$) відзначали такі ознаки, як аномалії нігтьових пластинок, деформація вушних раковин, мікрогнатія, сколіоз, рідше,

ніж за інших варіантів каріотипу, ці ознаки були наявні у разі структурних аномалій хромосоми X. Затримка статевого розвитку, коротка шия, епікант, антимонолоїдний розріз очей, вальгусна деформація ліктьових суглобів найчастіше наявні за моносомії X, із дещо меншою частотою — за структурних аномалій хромосоми X і достовірно рідше ($p < 0,05$) — за хромосомного мозаїцизму. Низький ріст волосся на шиї, гіпертелоризм сосків, набряклість кистей і стоп найчастіше спостерігали при моносомії X і практично з однаковою частотою — за наявності мозаїцизму та структурних аномалій хромосоми X. Крилоподібні складки на шиї, птоз найчастіше в разі моносомії X і зовсім не спостерігаються в групі дітей зі структурними аномаліями хромосоми X. Гіпертрихоз виявляють достовірно частіше ($p < 0,05$) у дівчат із хромосомним мозаїцизмом і рідше — з моносомією X. Достовірної різниці частоти інших фенотипових ознак СШТ між групами не виявляли ($p > 0,05$). Не виявлено також достовірної різниці частоти фенотипових ознак між групою дітей з мозаїчним каріотипом і групою зі структурними аномаліями хромосоми X.

З урахуванням спектра фенотипових ознак та їхньої частоти в дітей із СШТ розроблено алгоритм ранньої діагностики патології, що ґрунтується на оцінці діагностичної значущості фенотипових клінічних ознак СШТ у балах, за сумою яких визначають ступінь імовірності діагнозу під час первинного огляду дитини зі скаргами на затримку зросту та/або статевого розвитку. Оцінку фенотипових ознак СШТ за підрахунком балів наведено в табл. 1.

Фенотипові ознаки, які виявлені при первинному огляді дівчинки, необхідно оцінювати в балах згідно з табл. 1 та підсумовувати отримані бали. Вірогідність діагнозу СШТ оцінюють за сумою балів, а саме: сума балів ≥ 10 — висока, 6–9 балів — середня, ≤ 5 балів — низька вірогідність діагнозу.

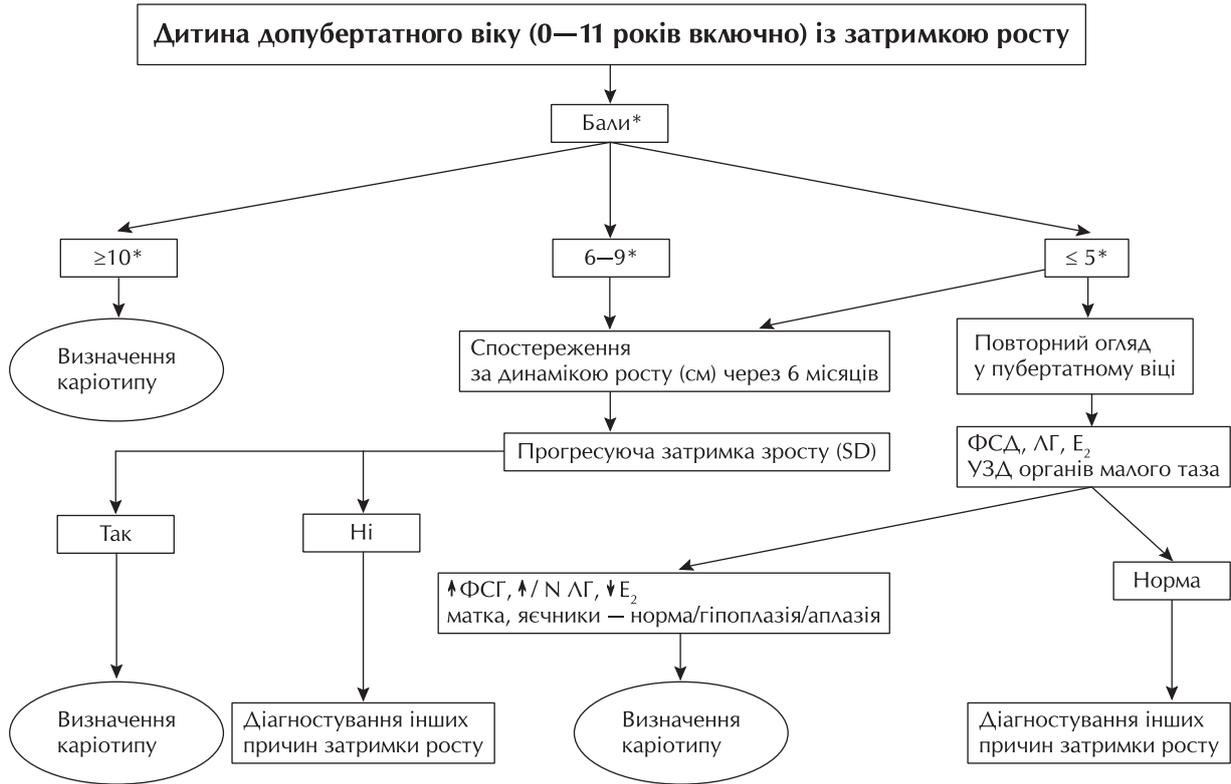
Окрім того, наявність у дівчини допубертатного віку таких ознак, як затримка зросту будь-якого ступеня в поєднанні з вкороченням IV та V метакарпальних кісток, аномаліями нігтьових пластинок, дає підстави з високою ймовірністю запідозрити СШТ, навіть за відсутності інших стигм дизембріогенезу.

За даними аналізу наукових публікацій, інформація про застосування такого диференційованого підходу до ранньої діагностики СШТ в дітей відсутня.

Вади розвитку в дітей із СШТ з різним каріотипом

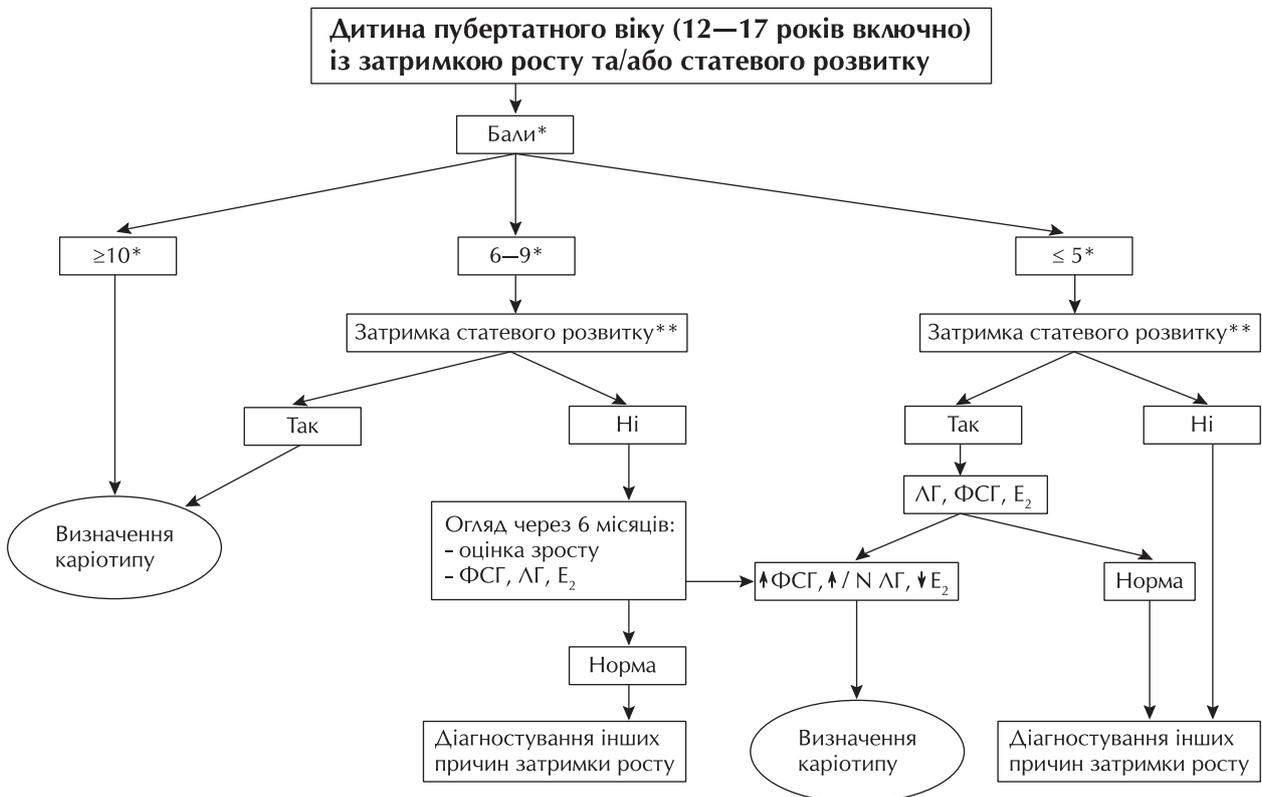
Захворювання органів зору в дітей із СШТ частіше реєстрували у випадках хромосомного мозаїцизму та структурних аномалій хромосоми X, ніж у дітей із моносомією X. Найхарактернішою хворобою зору була міопія, яку частіше виявляли за наявності мозаїцизму (табл. 2).

Алгоритм діагностики СШТ у дітей допубертатного віку



Примітка. *Сума балів, за якими оцінюють фенотипові ознаки СШТ, згідно з табл. 1.

Алгоритм діагностики СШТ у дітей пубертатного віку



Примітка. *Сума балів, за якими оцінюють фенотипові ознаки СШТ, згідно з табл. 1; **відсутність ознак пубертату після 12 років або відсутність менструальної функції після 15 років.

Найпоширенішою патологією органів слуху були отити з максимальною частотою в дітей із моносомією X, що в 1,64 разу частіше, ніж у групі дітей із мозаїцизмом, і в 3,18 разу частіше, ніж у дітей зі структурними аномаліями хромосоми X (див. табл. 2). Для запобігання розвитку приглухуватості (туговухості) в дорослому віці важливі своєчасна діагностика та комплексне лікування отитів (за нашими даними, їх виявляють у 9,39 % дітей із СШТ).

Найчастішою патологією внутрішніх органів, що супроводжує СШТ, є вади розвитку ССС, які, за нашими даними, реєструють у 19,62 % дітей із СШТ, котрі мешкають в Україні. Перше місце за частотою належить стенозу аорти (у 5,32 % дітей), рідше діагностували коарктацію аорти та двостулковий аортальний клапан (у 2,63 % і 2,02 % випадків відповідно). Вади розвитку ССС найчастіше виявляли в дітей з мозаїцизмом — у 26,18 %, дещо рідше — за наявності структурних аномалій хромосоми X — у 21,62 % дівчат, тимчасом як у хворих із моносомією X патологію виявляли тільки в 15,85 % випадків. У пацієнток із моносомією X найчастіше реєстрували стеноз і коарктацію аорти, а відкриту аортальну протоку — винятково в цій групі дітей.

Другими за частотою серед вад розвитку внутрішніх органів у дівчат із СШТ є вади сечовидільної системи, які ми реєстрували у 13,82 % обстежених пацієнток. Основними вадами сечовидільної системи в дівчат із СШТ були подвоєння чашково-мискової системи нирок, гіпоплазія нирок і вади сечоводів. Найчастіше вади сечовидільної системи реєстрували в дітей з каріотипом 45,X, найрідше — у разі структурних аномалій хромосоми X.

Отже, фенотипові прояви СШТ мають значний поліморфізм, зумовлений каріотипом. Характерні фенотипові прояви СШТ частіше спостерігають у хворих із СШТ із каріотипом 45,X та достовірно рідше — із хромосомним мозаїцизмом і структурними аномаліями хромосоми X. Найчастішими є такі ознаки, як низькорослість, вкорочення IV та V метакарпальних кісток, аномалії нігтів, широка грудна клітка, коротка шия, гіпертелоризм сосків. Недостатня діагностика вад розвитку ССС і сечовидільної системи в дітей із СШТ в Україні зумовлює необхідність їхнього всебічного цілеспрямованого обстеження для виявлення цієї патології в пацієнтів будь-якого віку, навіть за відсутності клінічних проявів вад розвитку.

Визначення клініко-генетичних варіантів СШТ

На підставі вивчення особливостей фенотипових проявів, фізичного та статевого розвитку, ростових показників, варіантів каріотипу в популяції дівчат із СШТ виокремлено певні клініко-генетичні варіанти цього синдрому. Розподіл на варіанти ґрунтується на двох найбільш значущих про-

Таблиця 1

Оцінка значущості фенотипових ознак СШТ у дітей (бали)

Ознака	Кількість балів
Крилоподібні складки на шії	5
Низькорослість	4
Затримка статевого розвитку	4
Вкорочення IV та V метакарпальних кісток	3
Деформація нігтьових пластинок (вкорочення/заглиблення в нігтьове ложе)	3
Низький ріст волосся на шії	3
Широка грудна клітка	2
Коротка шия	2
Гіпертелоризм сосків	2
Епікант	2
Численні пігментні невуси на шкірі	2
Антимонголідний розріз очей	2
Набрякність/пастозність кистей, стоп при народженні	2
Високе тверде піднебіння	1
Порушення прикусу	1
Мікрогнатія	1
Вальгусна деформація ліктьових суглобів	1

явах СШТ — затримці зросту й статевого розвитку та наявності характерних фенотипових ознак, які оцінювали в балах відповідно до табл. 1. Клініко-генетичні варіанти СШТ визначені окремо для дітей допубертатного (0–11 років включно) та пубертатного (12–17 років включно) періодів. Критерії визначення клініко-генетичних варіантів відрізняються в допубертатному й пубертатному періодах: їх виокремлення в допубертатному періоді ґрунтується на оцінці ступеня затримки зросту та наявності фенотипових ознак синдрому — характерних стигм дизембріогенезу, їх значущості в балах, а в пубертатному — ступеня затримки зросту та наявності ознак самостійного справжнього статевого розвитку.

Для хворих допубертатного віку визначено 6 клініко-генетичних варіантів синдрому (табл. 3).

Для хворих пубертатного періоду виокремлено 6 клініко-генетичних варіантів (табл. 4).

Таблиця 2

Спектр патології органів зору та слуху в дітей із СШТ (%)

Патологія	У загальній популяції СШТ	45,X	45,X/46,XX	Структурні аномалії хромосоми X
Амбліопія	5,43	4,91	5,26	4,62
Косоокість	6,00	5,32	5,20	8,11
Міопія	8,65	8,04	10,57	8,14
Часті отити	12,62	17,37	10,54	5,46
Зниження слуху	9,39	10,62	5,28	8,17

Таблиця 3
Характеристика клініко-генетичних варіантів СШТ в допубертатному періоді

Варіанти	Затримка зросту	Фенотипові ознаки (бали*)	Каріотип (частота)
Δ1a	≥ 3 SD	≥ 6	45,X (53,50 %) 45,X/46,XX (22,30 %) CA-X (24,20 %)
Δ1б	≥ 3 SD	< 6	45,X (14,29 %) 45,X/46,XX (42,86 %) CA-X (42,86 %)
Δ2a	≥ 2 – < 3 SD	≥ 6	45,X (68,42 %) 45,X/46,XX (15,79 %) CA-X (15,79 %)
Δ2б	≥ 2 – < 3 SD	< 6	45,X (37,50 %) 45,X/46,XX (12,50 %) CA-X (50,00 %)
Δ3a	0 – < 2 SD	≥ 6	45,X (9,60 %) 45,X/46,XX (40,30 %) CA-X (50,10 %)
Δ3б	0 – < 2 SD	< 6	45,X/46,XX (100 %)

Примітка. *Сума балів фенотипових ознак СШТ, які оцінюють згідно з табл. 1.

Δ1a – затримка зросту ≥ (-)3 SD (нанізм) у поєднанні з наявністю фенотипових ознак зі значущістю ≥ 6 балів; Δ1б – затримка зросту ≥ (-)3 SD (нанізм) у поєднанні з наявністю фенотипових ознак зі значущістю < 6 балів; Δ2a – затримка зросту від ≥ (-)2 до < (-)3 SD (субнанізм) у поєднанні з наявністю фенотипових ознак зі значущістю ≥ 6 балів; Δ2б – затримка зросту від ≥ (-)2 до < (-)3 SD (субнанізм) у поєднанні з наявністю фенотипових ознак зі значущістю < 6 балів; Δ3a – затримка зросту до (-)2 SD у поєднанні з наявністю фенотипових ознак зі значущістю ≥ 6 балів; Δ3б – затримка зросту до (-)2 SD у поєднанні з наявністю фенотипових ознак зі значущістю < 6 балів.

Таблиця 4
Характеристика клініко-генетичних варіантів СШТ в пубертатному періоді

Варіанти	Затримка зросту	Самостійний пубертат	Каріотип (частота)
П1a	≥ 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 %)
П2a	≥ 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 %)
П3a	0 – < 2 SD	Ma-/Me-	45,X/46,XX (20,00 %) CA-X (80,00 %)
П3б	0 – < 2 SD	Ma+/Me+/-	45,X/46,XX (75,00 %) CA-X (25,00 %)

Примітка. Ma- – відсутність розвитку молочних залоз; Ma+ – збільшення молочних залоз від Ma2 до Ma4 за Таннером; Me- – відсутність самостійних менструацій; Me+ – наявність самостійних менструацій від Me2 до Me4 за Таннером; Me+/- – наявність самостійних менструацій від Me2 до Me4 за Таннером своєчасно або із запізненням; П1a – затримка зросту ≥ (-)3 SD (нанізм) і відсутність самостійного справжнього статевого розвитку (Ma-, Me-); П1б – затримка зросту ≥ (-)3 SD (нанізм) у поєднанні з наявністю ознак самостійного справжнього статевого розвитку, а саме: збільшення молочних залоз і поява менструацій вчасно або із запізненням; П2a – затримка зросту від ≥ (-)2 до < (-)3 SD (субнанізм) і відсутність ознак самостійного справжнього статевого розвитку; П2б – затримка зросту від ≥ (-)2 до < (-)3 SD (субнанізм) і наявність ознак самостійного справжнього статевого розвитку, а саме: збільшення молочних залоз і поява менструацій вчасно або із запізненням; П3a – затримка зросту до (-)2 SD і відсутність ознак самостійного справжнього статевого розвитку; П3б – затримка зросту до (-)2 SD і наявність ознак самостійного справжнього статевого розвитку, а саме: збільшення молочних залоз і поява менструацій вчасно або із запізненням.

Найбільшу частку серед дівчат із СШТ допубертатного періоду становлять діти з нанізмом (28,95 %) і субнанізмом (28,95 %) та з наявністю фенотипових ознак зі значущістю ≥ 6 балів, найменшу – із затримкою зросту й наявністю фенотипових ознак зі значущістю < 6 балів (2,63 %).

Серед дітей допубертатного віку в межах клініко-генетичних варіантів СШТ Δ1a і Δ2a найчастішим варіантом каріотипу був 45,X, який у цих клініко-генетичних варіантах траплявся достовірно частіше порівняно з іншими (p < 0,05). Каріотип 45,X/46,XX достовірно частіше траплявся

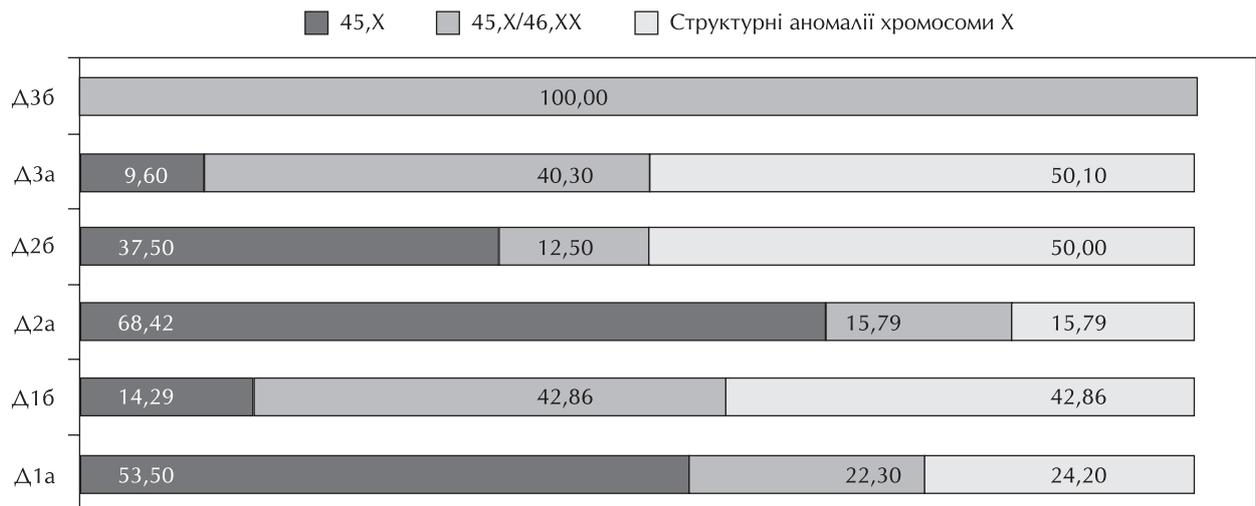


Рис. 3. Розподіл каріотипів у межах клініко-генетичних варіантів СШТ у дітей допубертатного віку (%)

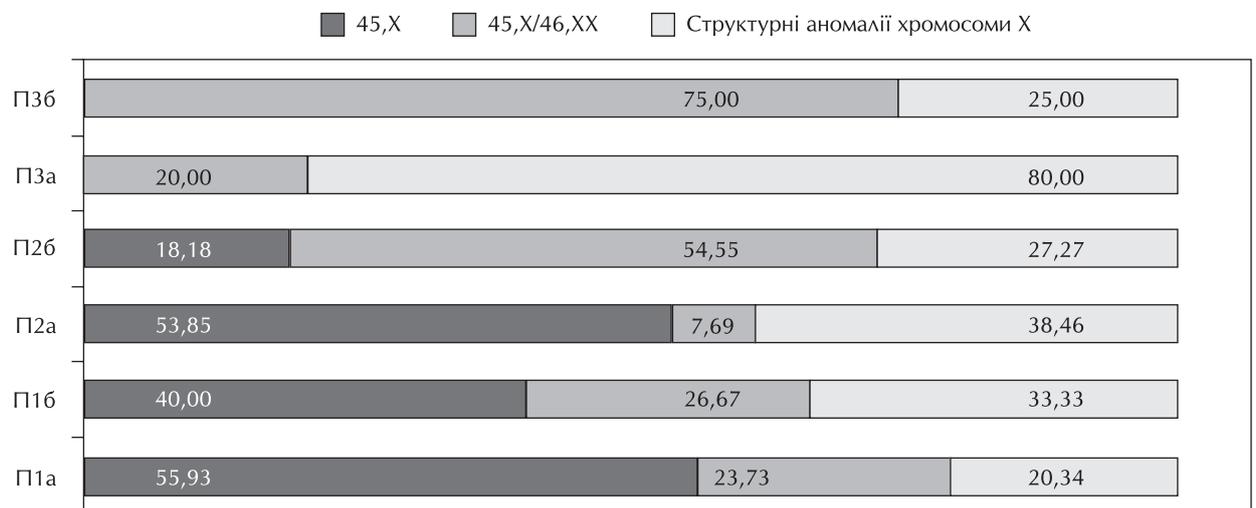


Рис. 4. Розподіл каріотипів у межах клініко-генетичних варіантів пубертатного віку (%)

у варіанті Д1б ($p < 0,05$), ніж в інших, а варіант Д3б представлений тільки мозаїчним каріотипом. Структурні аномалії хромосоми X достовірно частіше траплялися у варіантах Д2б, Д3а порівняно з іншими ($p < 0,05$) (рис. 3).

У хворих пубертатного віку з найбільш вираженими проявами СШТ (клініко-генетичні варіанти П1а, П2а) достовірно частіше реєстрували каріотип 45,X, ніж з менш вираженою затримкою зросту й наявністю ознак самостійного статевого розвитку (П2б) ($p < 0,05$). Важливо наголосити, що у варіантах із незначною затримкою зросту зовсім не спостерігали каріотип 45,X, за наявності ознак самостійного пубертату (П3б) достовірно частіше, ніж в інших варіантах, траплявся хромосомний мозаїцизм ($p < 0,05$), а у випадку відсутності статевого розвитку (П3а) — структурні аномалії хромосоми X ($p < 0,05$) (рис. 4).

Практичні рекомендації

1. З метою своєчасного діагностування СШТ лікарями різного фаху рекомендовано під час первинного огляду дитини використовувати запропонований алгоритм ранньої діагностики СШТ.

2. З метою раннього виявлення вад розвитку ССС та сечовидільної систем необхідно цілеспрямовано виявляти цю патологію в дітей із СШТ будь-якого віку з виконанням ЕхоКГ та УЗД нирок, навіть за відсутності клінічних проявів патології.

Висновки

1. Поширеність СШТ в Україні становить 77,53 на 100 000 живих новонароджених дівчат або 0,06 на 1 000 дитячого населення.

2. Вік на момент діагностування хвороби становить $(9,33 \pm 4,93)$ року з максимальною частотою

тою первинної реєстрації випадків у пубертатному віці.

3. В Україні найбільша частка хворих із СШТ мають каріотип 45,X (59,32 %), каріотип 45,X/46,XX трапляється у 22,90 %, а структурні аномалії хромосоми X — у 17,78 % хворих.

4. Характерні фенотипові прояви СШТ найчастіше спостерігають у хворих з каріотипом 45,X, достовірно рідше — з каріотипом 45,X/46,XX та

структурними аномаліями хромосоми X. До основних ознак належать низькорослість, вкорочення IV та V метакарпальних кісток, аномалії нігтів, широка грудна клітка, коротка шия, гіпертелоризм сосків.

5. Недостатня діагностика вад розвитку ССС і сечовидільної системи в дітей із СШТ в Україні спрямовує на пошук цієї патології, навіть за відсутності клінічних проявів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Spontaneous puberty in girls with early diagnosis of Turner syndrome [Text] / S. Carpini [et al.] // *Arq. Bras. End. Met.* — 2012. — Vol. 56, № 9. — P. 653–657.
2. Turner's syndrome and pregnancy: has the 45,X/47,XXX mosaicism a different prognosis? [Text] / S. Bouchlariotou, P. Tsikouras [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* — 2011. — Vol. 24, N 5. — P. 668–672.
3. Hovatta O. Ovarian function and in vitro fertilization in Turner syndrome [Text] / O. Hovatta // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* — 2012. — Vol. 9, suppl. 2. — P. 713–717.
4. Hook E.B. Turner syndrome revisited: review of new data supports the hypothesis that all viable 45,X cases are cryptic mosaics with a rescue cell line, implying an origin by mitotic loss [Text] / E.B. Hook, D. Warburton // *Hum. Genet.* — 2014. — Vol. 133, N 4. — P. 417–424.
5. Зелінська Н.Б. Фенотипические особенности синдрома Шерешевского—Тернера у детей Украины и их взаимосвязь с каріотипом [Текст] / Н.Б. Зелінська, І.Ю. Шевченко, Ю.А. Щербак, Н.А. Погадаєва, Е.В. Глоба // *Педіатрія. Восточная Европа.* — 2014. — № 4 (08). — С. 29–39.
6. Зелінська Н. Б. Синдром Шерешевского—Тернера у дітей в Україні: аналіз поширеності, віку діагностики та генетичних варіантів [Текст] / Н.Б. Зелінська, І.Ю. Шевченко, Е.В. Глоба, Н.А. Погадаєва // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* — 2015. — № 1 (49). — С. 49–54.
7. Зелінська Н. Б. Особливості статевого розвитку дівчаток із синдромом Шерешевского—Тернера з різним каріотипом [Текст] / Н.Б. Зелінська, І.Ю. Шевченко, Е.В. Глоба, Н.А. Погадаєва // *Сучасна педіатрія.* — 2015. — № 3 (67). — С. 54–58.
8. Зелінська Н. Б. Аналіз показників зросту дівчат із синдромом Шерешевского—Тернера в залежності від каріотипу в української популяції [Текст] / Н.Б. Зелінська, І.Ю. Шевченко, Е.В. Глоба, Н.А. Погадаєва // *Міжнародний ендокринологічний журнал.* — 2015. — № 5. — С. 167–173.
9. Наказ МОЗ від 16.02.2004 року № 84 «Про створення реєстру дітей, хворих на гіпофізарний нанізм» [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20040216_84.html.
10. Nationwide study of Turner syndrome in Ukraine [Electronic resource] / N. Zelinska, I. Shevchenko, E. Globa, N. Pogadaeva // *ESPE Abstracts (2015), 36th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Endocrinology, Barcelona, Spain, October 1–3, 2015.* — Mode of access: <http://abstracts.eurospe.org/hrp/0084/hrp0084P3-1239.htm>.
11. Growth of patients with Turner syndrome of different age group and karyotypes by the Ukrainian national register [Electronic resource] / N. Zelinska, I. Shevchenko, E. Globa, N. Pogadaeva // *ESPE Abstracts (2015), 36th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Endocrinology, Barcelona, Spain, October 1–3, 2015.* — Mode of access: <http://abstracts.eurospe.org/hrp/0084/hrp0084P3-1238.htm>.
12. Наказ МОЗ від 31.12.2003 року № 641/84 «Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні» [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20031231_41_.html.