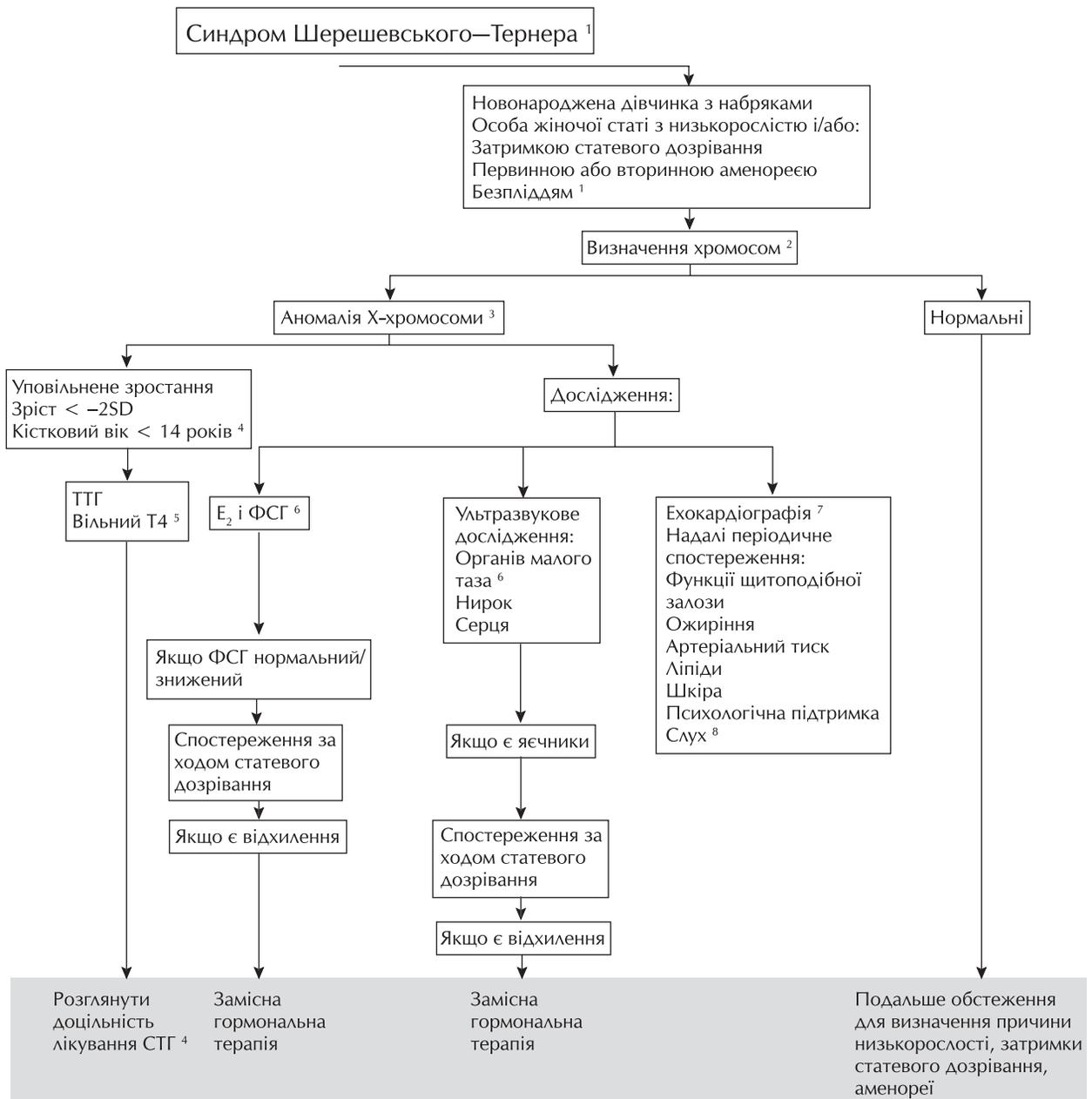


# Практичні алгоритми в дитячій ендокринології\*

## Синдром Шерешевського—Тернера



\* Продовження.

Початок у № 2—4, 2012; № 1, 3, 4, 2013; № 1—4, 2014.

Стаття надійшла до редакції 4 лютого 2015 р.

Основа первинного обстеження дітей із синдромом Шерешевського—Тернера — ретельний анамнез і об’єктивне обстеження. В анамнезі важливо з’ясувати наявність лімфатичного набряку в період новонародженості, динаміку зростання, частий середній отит, наявність вроджених вад серця або аномалій нирок. Під час об’єктивного обстеження слід визначити наявність стигм дизембріогенезу, аномалій, властивих синдрому Шерешевського—Тернера, стан статевого розвитку. Лабораторні дослідження охоплюють визначення каріотипу, рівня в крові ТТГ, Т<sub>4</sub>, ФСГ, ЛГ, естрадіолу (Е2), азоту сечовини крові, інші — за показаннями. Також проводять ультразвукове дослідження органів малого таза, нирок, серця, аорти та рентген кистей (визначають кістковий вік).

1 — діагноз синдрому Шерешевського—Тернера слід запідозрити в кожній новонародженій дівчинки з набряком і в особи жіночої статі будь-якого віку з вираженою низькорослістю та/або запізненим статевим дозріванням, первинною чи вторинною аменореєю, безпліддям, навіть якщо в пацієнтки немає анамнестичних даних або результатів об’єктивного обстеження, що свідчать про синдром Шерешевського—Тернера. Доцільно застосовувати спеціальні

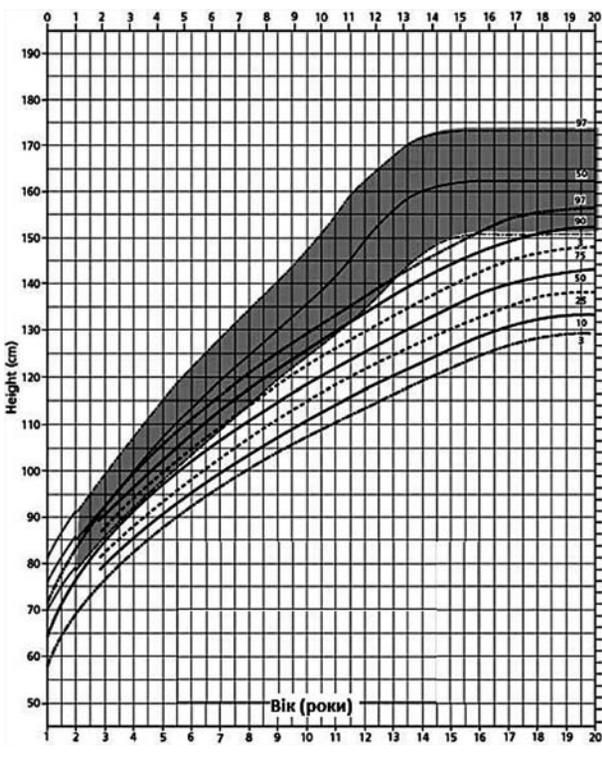


Рис. 1. Ростограма дівчаток віком 1—20 років із синдромом Шерешевського—Тернера (нижні криві) порівняно з дівчатками без синдрому Шерешевського—Тернера (заштриховано сірим) (Lyon A., Preece M., Grant D. Growth curves for girls with Turner syndrome // Arch. Dis. Child. — 1985. — 60. — P. 932—935).

карти зростання (ростограми) хворих на синдромом Шерешевського—Тернера для оцінки росту і прогнозування зростання/статури в майбутньому (рис. 1; 2).

2 — дослідження хромосом необхідне для встановлення діагнозу синдрому Шерешевського—Тернера. Зазвичай його виконують у лімфоцитах периферичної крові, але іноді для визначення діагнозу буває необхідним дослідження каріотипу в клітинах інших тканин. Необхідно проаналізувати принаймні 40 клітин. Якщо хромосоми виявилися нормальними, слід продовжити обстеження хворої для встановлення причини низькорослості, затримки статевого дозрівання, первинної або вторинної аменореї.

3 — якщо під час дослідження хромосом виявлено аномалії Х-хромосоми, діагностують синдром Шерешевського—Тернера. Додаткове обстеження має передбачати визначення рівня Е2, ФСГ і ЛГ, встановлення кісткового віку, ультразвукове дослідження органів малого таза, нирок, серця. У разі виявлення матеріалу або маркерів Y-хромосоми (наприклад, SRY чи цент-

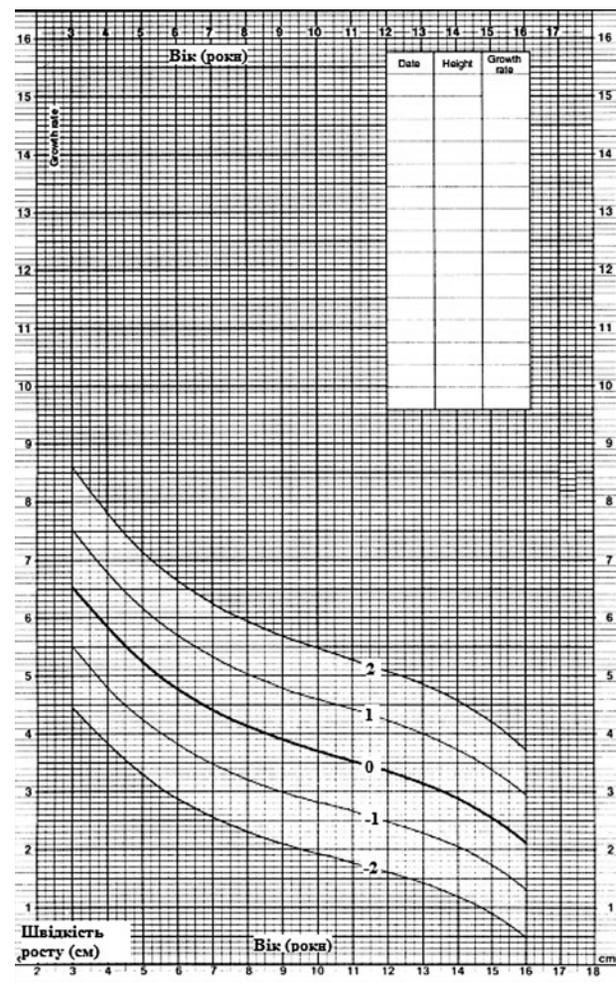


Рис. 2. Швидкість росту дівчаток із синдромом Шерешевського—Тернера (сигми, SD)

ромери<sup>1</sup> під час FISH) може бути необхідною гонадектомія. Хворих зі спонтанною менопаузою слід проконсультувати щодо можливості вагітності й генетичних ризиків і про розвиток ранньої менопаузи. Необхідне відповідне лікування аномалій розвитку нирок, серця, аорти.

4 – якщо у хворої із синдромом Шерешевського–Тернера повільне зростання, виражена низькорослість (зріст < -2 SD) і незакриті епіфізи (кістковий вік < 13 років), для лікування низькорослості може бути доцільним застосування гормону росту. Інші лікувальні підходи охоплюють психотерапевтичне консультування, оксандролон, естрогени, пластичну хірургію.

5 – підвищена частота автоімунного тиреоїдиту, зокрема з розвитком гіпотиреозу.

6 – у дівчаток препубертатного віку наявність при ультразвуковому дослідженні яєчників нор-

мальних розмірів та/або нормальний/низький рівень ФСГ свідчать про можливість функціонування яєчників; таку хвору слід спостерігати на предмет розвитку клінічних ознак спонтанного статевого дозрівання. На додаток до цього може виявитися інформативним визначення рівнів ФСГ у динаміці.

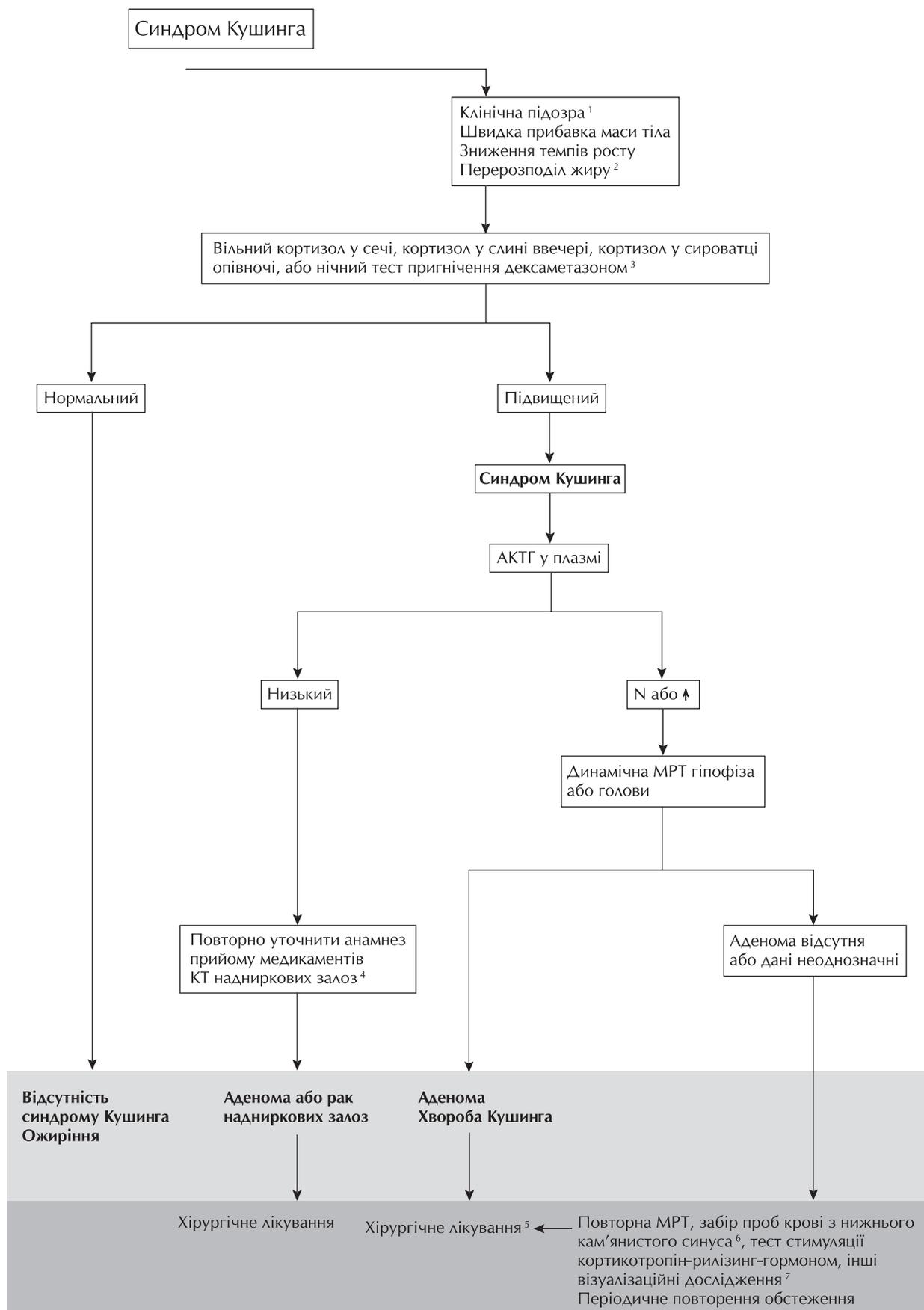
7 – провідна причина смерті на тлі синдрому Шерешевського–Тернера – розвиток аневризми аорти. Необхідно періодично повторювати ехокардіографію, стежити за розширенням кореня аорти. До інших ускладнень синдрому Шерешевського–Тернера належать рецидивні інфекції середнього вуха, гіперхолестеринемія, непереносимість глюкози, ожиріння, автоімунний тиреоїдит, шкірні проблеми.

8 – проблеми зі слухом – єдиний і найважливіший визначальний чинник якості життя хворих із синдромом Шерешевського–Тернера.

---

<sup>1</sup> Центромера – ділянка в середині хромосоми, що характеризується специфічною нуклеотидною послідовністю і структурою. Центромера відіграє важливу роль у процесі поділу клітинного ядра і в контролі експресії генів. Відхилення від нормального функціонування центромери ведуть до проблем у взаємному розташуванні хромосом у ядрі під час його поділу і в результаті – до порушень процесу сегрегації хромосом (розподілу їх між дочірніми клітинами). Ці порушення призводять до анеуплоїдії, яка може мати тяжкі наслідки (наприклад, викликати синдром Дауна, пов'язаний з анеуплоїдією (трисомією) по 21-й хромосомі).

# Синдром Кушинга



### Примітки

1 — центральне ожиріння; затримка темпів росту; вживання глюкокортикоїдів в анамнезі; гірсутизм; «буйволячий горб»; стрії.

2 — розподіл жиру має центральний характер; кінцівки можуть бути нормальними або тонкими. Нормальна швидкість росту означає відсутність хвороби Кушинга в дітей, за винятком випадків карциноми кори надниркових залоз, коли на найбільш ранніх стадіях хвороби швидкість росту може бути нормальною або навіть прискореною внаслідок надмірної секреції андрогенів.

3 — на сьогодні експерти не дійшли спільної думки щодо того, як підтвердити наявність гіперсекреції кортизолу, а також кілька інших критеріїв діагностики синдрому Кушинга. Якщо рівень вільного кортизолу в добовій сечі двічі виявився нормальним, рівень кортизолу в слині пізно ввечері двічі був у нормальних межах або нічний тест із пригніченням дексаметазоном у дозі 1 мг виявився нормальним, наявність синдрому Кушинга дуже малоімовірна. У разі доведеного гіперкортицизму

малий тест із пригніченням дексаметазоном проводити немає сенсу.

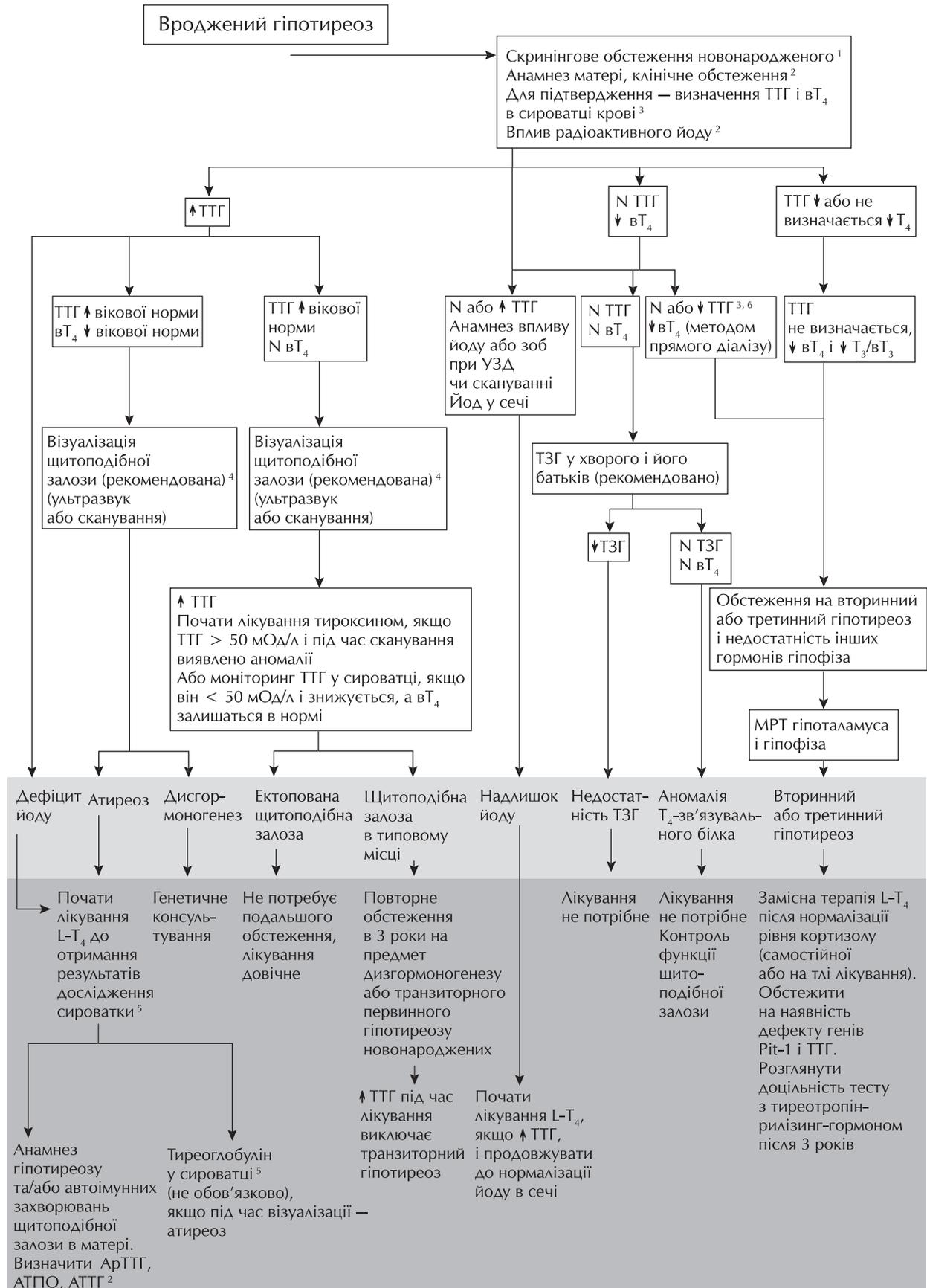
4 — у маленьких дітей із карциномою кори надниркових залоз може бути раннє прискорення лінійного росту (яке притаманне пубертату) й ознаки надлишкової секреції андрогенів (маскулінізація) або естрогенів (фемінізація).

5 — перевагу віддають оперативному втручанню з трансфеноїдальним доступом, який слід виконувати в центрах, що мають досвід нейрохірургічних втручань на гіпофізі.

6 — двобічний забір проб із нижнього кам'янистого синуса вимагає добрих технічних навичок, особливо в дітей і в ранньому підлітковому віці. Його успіх практично повністю визначається навичками інтервенційного рентгенолога та бригади, що працює з дітьми. Проведення проби з кортикотропін-релізінг-гормоном може підвищити діагностичну точність у розрізненні причини гіперкортицизму і градієнта розмахів АКТГ.

7 — позитронно-емісійна томографія з міченою фтором 18-фтор-деоксиглюкозою є достатньо інформативним методом діагностики.

# Вроджений гіпотиреоз



### Примітки

1 — скринінг новонароджених на вроджений гіпотиреоз проводять у пробі крові, висушеній на спеціальному фільтрувальному папері, яку взято при проколюванні п'яти дитини, зазвичай перед випискою, бажано після перших 24 годин життя, щоб уникнути високої частоти помилково-позитивних результатів. Для виявлення вродженого гіпотиреозу використовують три найчастіших скринінгових методи із застосуванням висушених проб крові:

- первинний ТТГ-скринінг;
- первинний  $T_4$ -скринінг із підтверджувальним визначенням ТТГ у разі зниження показників  $T_4$  на 5–20 %;
- первинний ТТГ- і  $T_4$ -скринінг. Вимірювання рівня ТТГ і загального  $T_4$  у кожного новонародженого забезпечує повноцінний скринінг на предмет вродженого гіпотиреозу первинного й центрального (гіпоталамо-гіпофізарного) генезу з найменшою частотою помилково-негативних результатів.

Проведення додаткового ТЗГ-скринінгу в пробах із низьким рівнем  $T_4$  знижує кількість помилково-позитивних результатів у разі низького рівня скринінгового  $T_4$ . Застосування тандемної маспектрометрії для виконання вимірювань разом з багатьма іншими аналізами забезпечує таку ж або меншу вартість скринінгу вродженого гіпотиреозу порівняно з двома іншими програмами. Досі немає добре відпрацьованих методик скринінгу за вільним  $T_4$ , хоча потреба в них дуже велика.

2 — анамнез матері і клінічне обстеження дитини можуть допомогти встановленню причини патологічних результатів скринінгу на вроджений гіпотиреоз:

- автоімунне захворювання щитоподібної залози, успадковане від матері внаслідок трансплацентарної передачі антитіл, що блокують рецептори ТТГ і можуть викликати тимчасовий первинний вроджений гіпотиреоз у новонародженого;
- автоімунне захворювання щитоподібної залози, яке може бути пов'язане із трансплацентарною передачею антитіл, що стимулюють рецептори ТТГ, від матері з активною хворобою Грейвса–Базедова (ДТЗ), котра одержує лікування анти-тиреоїдними засобами, що можуть проникати через плаценту і спричинити неонатальний зоб із транзиторним первинним гіпотиреозом або без нього;
- дефіцит йоду в матері або вплив на матір та/або новонародженого надфізіологічних кількостей йоду, які можуть спричинити транзиторний неонатальний зоб і гіпотиреоз.

3 — вільний  $T_4$  у сироватці слід вимірювати методом прямого діалізу або методом, достовір-

ність якого була підтверджена наявністю кореляції між пробами сироватки крові з пуповини або від новонародженого, й величинами, отриманими при застосуванні методу прямого діалізу.

4 — ультразвукова візуалізація щитоподібної залози або сканування з технецієм пертехнетатом упродовж 2-х годин дає можливість підтвердити передбачуваний діагноз:

- ектопічна дизгенезія щитоподібної залози з необхідністю довічного лікування тироксином;
- атиреоз (за відсутності антитіл до рецептора ТТГ);
- сімейний дизгормоногенез із зобом за умови відсутності дефіциту йоду.

Втручання не пов'язане з відомими ризиками, може бути легко й точно виконане й інтерпретоване досвідченим дитячим радіологом. Сканування для виявлення можливого сімейного захворювання важливе для обґрунтування генетичного консультування батьків.

5 — невиявний рівень тиреоглобуліну в сироватці підтверджує відсутність тканини щитоподібної залози або діагноз дефекту синтезу тиреоглобуліну в новонароджених чи старших дітей із нормальним розташуванням щитоподібної залози, збільшеною або не збільшеною щитоподібною залозою та первинним гіпотиреозом.

6 — новонароджених із низьким рівнем у сироватці загального та в  $T_4$  і низьким, нормальним або підвищеним рівнем ТТГ необхідно обстежити на предмет гіпоталамо-гіпофізарного гіпотиреозу. До клінічних виявів, характерних для вродженого гіпопітуїтаризму в дітей раннього віку, належать:

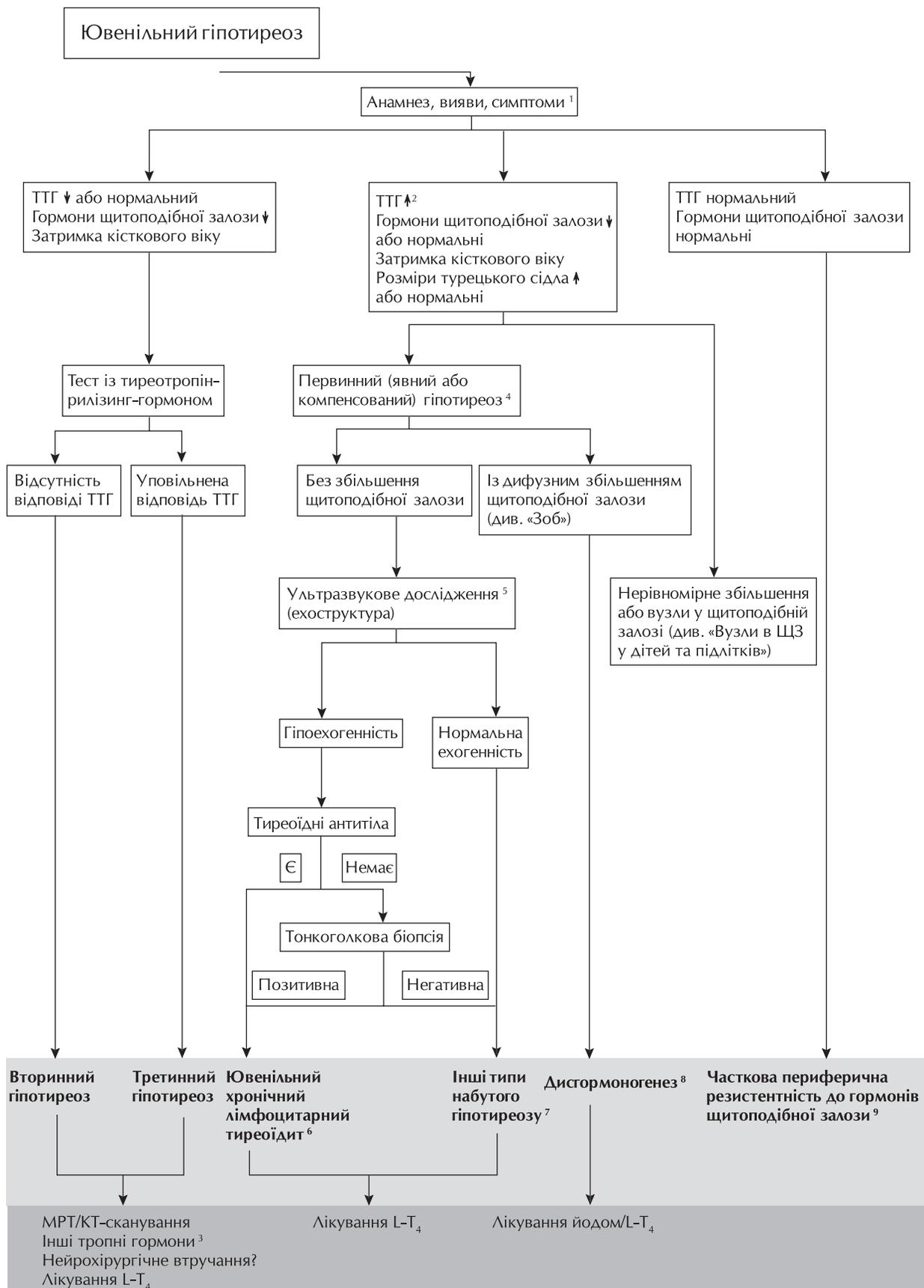
- нез'ясована гіпоінсулінемічна гіпоглікемія;
- підвищення в крові рівня одночасно і прямого, і непрямого білірубіну;
- вроджені дефекти середини обличчя та/або центральної нервової системи;
- гіпогонадизм у хлопчиків раннього віку (мікропеніс і об'єм яєчок 1 мл).

До початку лікування препаратами L- $T_4$  необхідно дослідити рівень кортизолу в сироватці, щоб визначити наявність порушень в осі кортиколіберин-АКТГ-надниркові залози, які виявляються наднирковою недостатністю. Дітям раннього віку з низьким рівнем кортизолу необхідно до початку лікування препаратами L- $T_4$  призначити гідрокортизон, щоб запобігти виникненню гострої недостатності надниркових залоз.

### Скорочення

- ApТТГ — антитіла до рецептора ТТГ
- АТПО — антитіла до тиреопероксидази тиреоцитів
- АТТГ — антитіла до тиреоглобуліну
- ТЗГ — тироксин-зв'язувальний глобулін
- в $T_4$  — вільний тироксин
- L- $T_4$  — лівотироксин

# Ювенільний гіпотиреоз



### Примітки

1 — для діагностики можуть бути корисними: анамнез хірургічного втручання або опромінення зони шиї, дефіцит або надлишок йоду, прийом природних чи штучних речовин, що блокують синтез тиреоїдних гормонів, інфекції тощо, а також такі клінічні ознаки, як непереносимість холоду, закрепи, брадикардія, зниження пульсового тиску, холодна, суха шкіра, помірне ожиріння, незважаючи на знижений апетит, уповільнення росту, зниження інтелектуальних здібностей, запізніле (що рідко випереджає) статеве дозрівання або нерегулярні менструації, можлива галакторея.

2 — найчутливіше для діагностики гіпотиреозу підвищення рівня ТТГ. У випадках помірного підвищення ТТГ для підтвердження наявності легкої форми гіпотиреозу проводиться тест із тиреотропін-релізінг-гормоном, під час якого відбувається збільшення рівня ТТГ.

3 — пошкодження гіпоталамо-гіпофізарної ділянки пухлиною або іншим інфільтратом, запаленням, опроміненням тощо може призвести до вторинного та/або третинного гіпотиреозу. Крім методів візуалізації, таких як КТ або МРТ, діагноз може бути підтверджений визначенням показників інших гіпофізарних гормонів, таких як гормон росту, АКТГ, ЛГ і ФСГ.

4 — деякі форми гіпотиреозу можуть з'являтися після періоду новонародженості — зі збільшенням або без збільшення щитоподібної залози і не виявляються під час скринінгу новонароджених.

5 — проведення УЗД особливо рекомендується в регіонах із дефіцитом йоду. Цей неінвазивний і безпечний метод дослідження ехоструктури допомагає ранній діагностиці хронічного тиреоїдиту, щоб уникнути в цих випадках терапії препаратами йоду.

6 — хронічний лімфоцитарний тиреоїдит може виявитися в будь-якому віці після 6 міс затрим-

кою росту, ознаками й симптомами гіпотиреозу. Окремо взяті діагностичні тести хронічного лімфоцитарного тиреоїдиту — УЗД щитоподібної залози (знижена ехогенність тканини), підвищений титр тиреоїдних антитіл у сироватці або цитологія щитоподібної залози — можуть дати неправдиві (як позитивні, так і негативні) результати в регіонах із дефіцитом йоду. У цих випадках для встановлення правильного діагнозу необхідний позитивний результат принаймні двох тестів.

7 — легкі і з пізнім початком форми вродженого гіпотиреозу або гіпотиреоз унаслідок прийому деяких лікарських засобів, опромінення чи операції на щитоподібній залозі, транзиторний підгострий тиреоїдит тощо можуть призводити до «набутого» гіпотиреозу в дитей.

8 — вроджені аномалії синтезу гормонів (дисгормоногенез) із зобом (рідко без зоба) можуть виявлятися резистентністю щитоподібної залози до ТТГ, дефектом транспорту йоду в клітини щитоподібної залози, дефектом окиснення йоду до елементарного йоду (спеціальна підгрупа, яка має назву «синдром Пендред» — гіпотиреоїдний зоб із нейросенсорною глухотою), нездатністю йодованих тирозинів об'єднуватися для утворення тироксину, порушенням синтезу й деградацією тироглобуліну, дефектом дейодинази йодотирозинів. Незважаючи на підвищене захоплення радіоактивного йоду щитоподібною залозою (за винятком перших двох форм), у цих хворих є гіпотиреоз. Лікування: у випадках дефектів захоплення й дейодування — поповнення йоду, в інших випадках — замісна терапія L-T<sub>4</sub>.

9 — часткова периферична резистентність до тиреоїдних гормонів надзвичайно рідкісна. Клінічний гіпотиреоз за гормонального еутиреозу (дуже рідко) може бути зумовлений селективною периферичною резистентністю до гормонів щитоподібної залози.

*Підготувала Н.Б. Зелінська  
за матеріалами книги R.L. Hints та M. Ritzen  
«Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology»*