

DOI: 10.33454/1728-1261-2022-4-60-64
УДК 616-056.7:616.432-007.14

Синдром Шерешевского–Тернера – природная модель первичного гипогонадизма у девочек (случай из практики)

В. В. Филиппова¹, Г. Г. Супрунова²

¹ КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» министерства здравоохранения Хабаровского края, Хабаровск, Россия

² Детская городская клиническая больница им. В. М. Истомина министерства здравоохранения Хабаровского края, Хабаровск, Россия

Shereshevsky–Turner Syndrome is a natural model of primary hypogonadism in girls (a clinical case)

V. V. Filippova¹, G. G. Suprunova²

¹ Postgraduate Institute for Public Health Workers, Khabarovsk, Russia

² V. M. Istomin Children's City Clinical Hospital, Khabarovsk, Russia

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

В. В. Филиппова – ORCID:0000-0002-2708-7519; e-mail: fuv@ipkszh.khv.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

V. V. Filippova – ORCID:0000-0002-2708-7519; e-mail: fuv@ipkszh.khv.ru

Резюме

Синдром Шерешевского–Тернера относится к хромосомным заболеваниям, связанным с патологией половой X-хромосомы. Синдром является единственной жизнеспособной моносомией (присутствует только одна хромосома из пары), относится к частым геномным нарушениям. В то же время отсутствие узнаваемой фенотипической симптоматики, постепенное развитие достаточно часто встречаемых проявлений (отклонений физического и полового развития) затрудняет своевременную диагностику синдрома. Отставание в росте, в становлении вторичных половых признаков – фактор, требующий уточнения причины. Время постановки диагноза – ключ к своевременной лечебной тактике, обеспечивающей при патологии половых хромосом улучшение качества жизни, оптимальную социализацию в современном обществе. Отсутствие диагностики не позволяет начать необходимую патогенетическую терапию.

Ключевые слова: синдром Шерешевского–Тернера, хромосомы, половые хромосомы, аутосомы, моносомия, структурные перестройки хромосом, физическое, половое развитие, пубертат, препубертат, гонадотропины, гипогонадизм, фенотип, кариотип, геном

Abstract

Shereshevsky–Turner syndrome refers to chromosomal diseases associated with the pathology of sex chromosome. The syndrome is the only viable monosomy (there is only one chromosome from a couple), refers to frequent genomic disorders. At the same time, the lack of recognizable phenotypic symptoms, the gradual development of quite common manifestations (deviations of physical and sexual development) complicates the timely diagnosis of the syndrome. The lag in growth, the formation of secondary sexual characteristics is a factor requiring clarification of the cause. The time of diagnosis is the key to timely therapeutic tactics, which provides an improvement in the quality of life in case of the pathology of sexual chromosomes, optimal socialization in modern society. The lack of diagnosis does not allow to start the necessary pathogenetic therapy.

Keywords: Shereshevsky–Turner Syndrome, chromosomes, sex chromosomes, autosomes, monosomy, structural restructuring chromosomes, physical, sexual development, puberty, prepubertate, gonadotropins, hypogonadism, phenotype, cariotype, genome

Состояние репродуктивного здоровья подростков является одной из актуальных и острых проблем. Важными в становлении репродуктивного здоровья подростков являются темпы физического развития, представляющего непрерывно происходящие биологические процессы. Физическое развитие относят к прямым показателям здоровья, имеющееся заболева-

ние может задержать процесс физического развития [1, 2, 4]. Параметры физического развития: длина и масса тела, окружность грудной клетки приобретают значение ценных санитарно-гигиенических показателей. Длина тела, вес, телосложение ребенка – результат взаимодействия генетических и средовых факторов. Влияние социально-экономических ус-

ловий жизни, других факторов внешней среды наиболее выражено в подростковый период, когда интенсивно протекают процессы роста и развития.

В вопросах периодизации детского возраста нет единого мнения из-за отсутствия критериев границ между возрастными этапами. По мнению Н. В. Кобозевой, М. Н. Кузнецовой, Ю. А. Гуркина, начало препубертатного периода приходится на возраст от 7 лет до наступления менархе, пубертатный период – от первых менархе до 15 лет [4]. Период полового созревания характеризуется появлением и становлением менструальной функции, происходящих под влиянием циклической секреции рилизинг-факторов гипоталамуса, гонадотропных гормонов гипофиза и стероидных гормонов яичников. Под влиянием половых гормонов происходит нейроэндокринная перестройка, интенсивно протекают процессы роста и развития, окончательно реализуется индивидуальная генетически детерминированная программа развития организма [5, 7, 8].

Процесс физического и полового развития находится под непосредственным действием половых гормонов, влияющих на закрытие и окостенение ростовых зон, формирование характерных пропорций тела. **Продольные размеры и активная масса являются генетически детерминированными признаками физического развития.**

Препубертатный период представляет собой подготовку к последующим ступеням созревания, требует активации всех систем. Пубертатный скачок роста – один из соматических признаков полового созревания, достигает максимума в год, предшествующий началу менструации. Максимум роста туловища в длину у девочек регистрируется в 10–13 лет [1,4].

Становление полового созревания начинается у девочек в возрасте 8–9 лет. Под влиянием половых гормонов происходит нейроэндокринная перестройка. Подростковый период совпадает с пиком увеличения массы тела, который следует за пиком кривой скорости роста приблизительно с интервалом в 6 месяцев. Становление менархе детерминировано многочисленными факторами; климатические условия, широта, национальный признак являются малозначимыми в становлении менархе. Наиболее важными являются генетические факторы [4, 6, 7, 8]. Отсутствие каких-либо признаков пубертата в 13 лет, менструаций в возрасте 15 лет и старше трактуется как позднее половое развитие. Важная особенность пубертатного периода – возникающее у части подростков несоответствие между календарным и биологическим возрастом [1, 4].

Клинические проявления, заключающиеся в нарушении формирования сроков физического и полового развития, характерны ряду хромосомных синдромов. **Хромосомные болезни или синдромы** – врожденные состояния, обусловленные количественными или качественными изменениями кариотипа. Описано порядка 1000 хромосомных синдромов, обусловленных числовыми, структурными и микроструктурными изменениями аутосом и половых хромосом (X и Y), происходящих в гаметах родителей, зиготе, в эмбриональных клетках развивающегося эмбриона, в соматических клетках детей и взрослых. 95 % случаев хромосомных нарушений являются спорадическими, 5 % наследственно детерминированы.

В практической деятельности врача для своевременной диагностики следует выделять признаки, позволяющие предположить наличие поломов хромосомного набора. Такими проявлениями, характеризующими возможность хромосомных нарушений, являются особенности течения беременности и родов: угроза прерывания, изменение количества околоплодных вод, задержка развития плода (СЗРП), биохимические и ультразвуковые маркеры хромосомной патологии, преждевременные роды. Постнатальное выявление врожденных пороков и малых аномалий развития, задержка физического, моторного, психического развития, олигофрения, нарушение речевого развития, половой дифференцировки и полового созревания, фертильности позволяют практикующему врачу предположить хромосомные нарушения.

Синдром Шерешевского–Тернера – хромосомный синдром, проявляющийся исключительно у лиц женского пола. Частота данного синдрома в популяции составляет 1:1000 – 1:2000 живорожденных девочек. Первое описание этого заболевания дано Н. А. Шерешевским в 1925 году, в 1959 году показано, что у больных с данным комплексом симптомов отсутствует одна из половых хромосом.

Отмечено несколько цитогенетических характеристик, лежащих в основе развития данного синдрома. Патологические изменения представлены полными формами и мозаичными вариантами изменений хромосомного набора. Полная форма составляет около 95 % всех случаев синдрома Шерешевского–Тернера, является единственной жизнеспособной моносомией. Кариотип полной формы синдрома 45, X (45, XO).

При мозаичном варианте одновременно существуют ткани с нормальным и аномальным кариотипами, что позволяет компенсировать проявление некоторых симптомов. Цитогене-

тические варианты мозаичных форм разнообразны: 45, X /46, XX; 45, X /46, XY; 45, X /47, XXX / 46, XX, а также формы со структурно измененными X-хромосомами: i(X), r(X), del(Xp), del(Xq), der(X).

Отсутствие одной половой хромосомы в геноипе девочки активно проявляется в строении ее половых органов и функциональной активности половых гормонов. Наружные половые органы построены по женскому типу, инфантильные, иногда с гипертрофией клитора. Вторичное оволосение – лобковое и аксиллярное – развивается спонтанно к 12–13 годам под влиянием надпочечниковых андрогенов, но выглядит более скудно. Молочные железы отсутствуют или развиты слабо. Внутренние половые органы – матка и влагалище – сформированы правильно, но при недостатке или отсутствии гормональной стимуляции остаются маленькими, инфантильными. Яичники представлены в виде фиброзных тяжей. Синдром проявляется нарушением фертильности: первичная аменорея (96 %) и стерильность (70 %).

Проявления синдрома неспецифические, отличаются в различные периоды жизни. Наиболее заметным признаком служит рост при рождении, его последующая динамика. Низкий рост при рождении отмечен у 97 % девочек. В таком же проценте случаев (97 %) выявляется постнатальная задержка роста, которая прогрессирует по мере развития.

Тернеровский фенотип: типичная крыловидная складка шеи либо наличие избыточной складчатости кожи, укорочения шеи, низкого роста волос в области шеи с рождения – выявляется у 53 % пациенток. У 40 % новорожденных девочек первым проявлением синдрома служит лимфатический отек тыльной поверхности кистей и стоп, не поддающийся терапии диуретическими препаратами. Причиной развития отека является порок развития лимфатических капилляров и как следствие – формирование стаза лимфы. У ряда пациенток с синдромом Шерешевского–Тернера в пубертатном периоде отмечается появление слоновости, что заставляет их обратиться за медицинской помощью и получить направление для осмотра в медико-генетическую консультацию с учетом выявленных особенностей фенотипа: низкий рост, половой инфантилизм.

Фенотип пациенток с данным синдромом малоспецифичен: гипертелоризм, эпикант, широкое переносье, уменьшенный подбородок, птоз, гиперстенический тип телосложения.

Хромосомные синдромы часто сопровождаются наличием врожденных пороков развития в органах. При синдроме Шерешевского–Тернера пороки сердца могут быть выявлены у 20 %

девочек, наиболее частым пороком является коарктация аорты. Пороки развития почек выявляются у 40–70 %, реже отмечаются другие врожденные пороки и аномалии развития внутренних органов.

Конституциональные особенности телосложения отмечаются в 40 % случаев на фоне снижения роста: изменение формы грудной клетки – широкая, «щитовидная», зачастую с деформацией. У 48 % пациенток вальгусная деформация голеней. Склонность к отитам впоследствии приводит к снижению слуха в 53 % случаев. Патологические изменения центральной нервной системы у 18 % обладательниц данного синдрома характеризуются умеренно выраженной умственной отсталостью.

Наибольшие проявления синдрома связаны со становлением полового созревания: вместо ткани яичников недифференцированные тяжи, не содержащие фолликулов и секреторных клеток, недоразвиты наружные женские половые органы. Аменорея на фоне резко повышенного уровня гонадотропных гормонов, отсутствие яичников и недоразвитие матки по данным ультразвукового исследования органов малого таза.

Наиболее ранней причиной обращения к врачу является отставание в росте. В пубертатный период отсутствие либо отставание в развитии вторичных половых признаков, отсутствие менархе. Ранняя диагностика нарушений половой дифференцировки, адекватное лечение и психологическая помощь обеспечивают женщинам с синдромом Шерешевского–Тернера полноценную жизнь. Заместительная гормональная терапия не ликвидирует бесплодие.

Представляем вашему вниманию клинический случай синдрома Шерешевского–Тернера. Девочка обратилась на консультацию к эндокринологу по поводу низкорослости впервые в возрасте 11,5 года. Из анамнеза известно: родилась доношенным ребенком от шестой по счету беременности, 2-х срочных родов. Масса тела при рождении – 3000 г, длина тела – 55 см, окружность груди – 35 см, окружность головы – 33 см, родилась без асфиксии. Возраст матери на момент наступления беременности – 30 лет. Течение неонатального периода с незначительно выраженной гипербилирубинемией, показаний для проведения терапии неонатальной желтухи не выявлено. Вскармливание грудное, своевременно проведена вакцинация, неонатальный скрининг на наследственную патологию (фенилкетонурия, врожденный гипотиреоз). Выписана из родильного дома домой в регламентированные сроки с диагнозом «здоровый младенец». Ребенок от смешанного брака: отец –

азербайджанец, мать – русская. В семье есть старшая сестра от первого брака – девочка здорова. Свою родословную родители девочки практически не знают, но среди известных им родственников низкорослости не отмечено. При ранее проведенных до настоящего обращения исследованиях у ребенка была выявлена аномалия развития мочевыводящих путей в виде подковообразной почки, диспластическая кардиопатия: аномально расположенная хорда в левом желудочке. Функциональных отклонений в работе сердца и почек не выявлено. В анамнезе аллергическая патология в виде выраженного атопического дерматита и крапивницы.

При осмотре в 11 лет 6 месяцев масса тела девочки 36 кг, рост 130 см (средний рост для данного возраста составляет 146 см). Фенотип девочки с пороговым количеством малых аномалий развития. Обращает на себя внимание низкий рост при пропорциональном телосложении; подкожно-жировой слой распределен равномерно, укорочение шеи. При аускультации выслушивается систолический шум на верхушке сердца, число сердечных сокращений – 76 ударов в 1 минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный, печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Щитовидная железа незначительно увеличена, однородной консистенции. Половое развитие по формуле Таннер: Ма – 0–1, Ах – 1, Р – 1, Ме – 0. Установлен рабочий диагноз: синдромальная низкорослость, гипогонадотропный гонадизм, эутиреоидный зоб 1-й степени. Не исключается синдром Шерешевского–Тернера. Рекомендована консультация генетика, проведение ультразвукового исследования органов малого таза, почек, проведение пробы с соматотропным гормоном (СТГ).

Ультразвуковое исследование органов малого таза: размеры гонад значительно уменьшены, отсутствует дифференцировка на шейку и тело матки, яичники в виде тяжей; сердца: двустворчатый аортальный клапан, АРХ в левом желудочке; органов брюшной полости: деформация желчного пузыря, аномалия развития почек в виде подковообразной почки. Нервно-психическое развитие в пределах возрастной нормы.

При исследовании выявлено отставание костного возраста на 1,5 года от паспортного, что свидетельствует об открытых зонах роста.

Проведена консультация врача-генетика, назначено и проведено цитогенетическое исследование (исследование кариотипа). Выявлен аномальный кариотип – анеуплоидия с уменьшением количества хромосом, кариотип 45 XO.

Подтверждено наличие хромосомного синдрома, регулярная моносомия по X-хромосоме. Подтвержден синдром Шерешевского–Тернера (E23.0) как причина отклонений физического и полового развития обратившейся пациентки.

В возрасте 14 лет повторно осмотрена эндокринологом: костный возраст отстает от паспортного на 3–3,5 года, масса тела составляет 45 кг, рост – 141 см (долженствующий рост 161,46 +₋ 6,13 см, SDS роста – 3,33). Индекс массы тела 22,12 при норме для данного возраста до 23,94. Половая формула не изменилась с возраста постановки диагноза в 11,5 года: Ма – 0–1, Ах – 1, Р – 1, Ме – 0. Высокое содержание гипофизарных гормонов: ФСГ – 100,13 МЕ/мл; ЛГ – 27,5 ММЕ/мл. По результатам повторного обследования, отрицательной динамики показателей физического и полового развития назначена заместительная терапия женскими половыми гормонами. Нуждается в заместительной терапии половыми гормонами пожизненно. С целью достижения социально значимого роста (более 150 см) требует назначения соматотропного гормона (СТГ).

С учетом имеющихся отклонений развития в возрасте 14 лет, не сопровождающихся значительным нарушением функций организма (до 40 %), ребенку отказано в инвалидности. Получает заместительную терапию половыми гормонами по рекомендованной схеме, сопутствующую терапию с учетом выявленных соматических отклонений.

Заключение

Представленный случай демонстрирует основные клинические симптомы синдрома Шерешевского–Тернера, особенности становления физического и полового развития, нали-



Рис. 1. Фенотип пациентки с синдромом Шерешевского–Тернера

чие нарушений в строении органов и систем, время и причины обращения за медицинской помощью. Поздняя диагностика синдромов, связанных с вовлечением половых хромосом, требует от медицинского сообщества дальнейшей пропаганды медицинских знаний, формирования у медицинских работников потребности направления в медико-генетическую службу при задержке физического и полового развития, при отсутствии эффекта

от терапии, при появлении необычных симптомов.

На представленных снимках следует обратить внимание на конституциональные особенности телосложения девочки, значительное отставание в росте, укорочение шеи, неяркие особенности фенотипа. Формирование вторичных половых признаков (сроки появления и размеры молочных желез) девочки не имеет существенных отклонений (рис. 1).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Гуркин Ю. А. *Детская и подростковая эндокринология: рук. для врачей*. М.: МИА, 2009. С. 180–212.
2. Гуркин Ю. А., Лопатченко О. И. *Ювенильная гинекология: пособие для врачей*. СПб., 2006. – С. 47.
3. Каболова К. Л., Санникова Е. С., Кокорева К. Д. Клинико-гормональная характеристика различных вариантов дисгенезии гонад у девочек с гипергонадотропным гипогонадизмом // *Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение*. 2019. Т. 8, № 2 (27). С. 107.
4. Кобозева Н. В., Кузнецова М. Н., Гуркин Ю. А. *Гинекология детей и подростков*. Ленинград, 1988. – 296 с.
5. Красноперова О. И., Бушмакина Ю. Ю. Применение гормона роста для лечения низкорослости у девочек с синдромом Шерешевского–Тернера // *Актуальные вопросы педиатрии: материалы краевой научно-практической конференции*. Пермь, 2019. С. 72–76.
6. Солнцева А. В., Песковая Н. А. Синдром Шерешевского–Тернера у детей: современные рекомендации и нерешенные вопросы // *Педиатрия. Восточная Европа*. 2018. Т. 6, № 2. С. 308–321.
7. Тилляева Д. Т. Клинические аспекты гипогонадотропного гипогонадизма с синдромом Шерешевского–Тернера // *Medicus*. 2017. № 5 (17). С. 69–71.
8. Тилляева Д. Т. К вопросу гипогонадотропного гипогонадизма с синдромом Шерешевского–Тернера // *Medicus*. 2018. № 4 (22). С. 65–67.

REFERENCES

1. Gurkin Yu. A. *Children's and adolescent endocrinology: guidelines for doctors*. Moscow.: MIA, 2009.
2. Gurkin Yu. A., Lopatchenko O. I. *Juvenile gynecology: a manual for doctors*. SPb., 2006
3. Kabolova K. L., Sannikova E. S., Kokoreva K. D. *Clinic-hormonal characteristics of various variants of dysgenesis in girls with hypergonadotropic hypogonadism* // *Endokrinologiya. Novosti. Mneniya. Obucheniye*. 2019;8(2):27:107.
4. Koboseva N. V., Kuznetsova M. N., Gurkin Yu. A. *Gynecology of children and adolescents*. Leningrad, 1988.
5. Krasnoperova O. I., Bushmakina Yu. Yu. *The use of growth hormone for the treatment of short stature in girls with Shereshevsky-Turner syndrome. Actual issues of pediatrics: materials of the regional scientific and practical conference*. Perm, 2019.
6. Solntseva A. V., Peskova N. A. *Syndrome of Shereshevsky-Turner in children: modern recommendations and unresolved issues*. *Pediatriya. Vostochnaya Yevropa*. 2018;6(2):308–321.
7. Tillyaeva D. T. *Clinical aspects of hypogonadotropic hypogonadism with Shereshevsky-Turner syndrome*. *Medicus*. 2017;5(17):69–71.
8. Tillyaeva D. T. *On the issue of hypogonadotropic hypogonadism with Shereshevsky-Terner syndrome*. *Medicus*. 2018;4(22):65–67.