

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

ПОШИРЕНІСТЬ СИНДРОМУ ШЕРЕШЕВСЬКОГО-ТЕРНЕРА У ДІТЕЙ В УКРАЇНІ ТА ЙОГО ГЕНЕТИЧНІ ВАРІАНТИ

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

ВСТУП

Синдром Шерешевського-Тернера (СШТ) є одним із найпоширеніших генетичних порушень, пов'язаних з аномаліями Х-хромосоми. Реальну частоту цього синдрому в світі не визначено через значну поширеність його мозаїчних форм із відсутністю класичних ознак хвороби. У літературі трапляється небагато досліджень поширеності та частоти СШТ після 2000 року. Ранні епідеміологічні дослідження було проведено 1970-1990-ми роками як ретроспективні або проспективні вивчення хромосомних аномалій у новонароджених у різних лікувальних установах Європи, США, Росії та Японії. Поширеність СШТ у різних популяціях складає від 25 до 210 на 100 000 живих новонароджених дівчинок [1-5]. У Данії вивчення поширеності СШТ, проведене 2006 року, показало, що патологія трапляється з частотою 40 випадків на 100 000 живих новонароджених дівчинок [1]. Ретроспективний аналіз СШТ в Албанії визначив, що у період 1993-2005 рр. синдром було діагностовано у 49 дівчинок [2]. У Польщі та Нижній Сілезії за період 1983-2004 рр. СШТ було діагностовано у 116 дівчинок. Розрахунок імовірної кількості дівчинок із СШТ за умови його частоти 1:2000 показав, що чисельність виявленого синдрому (116 дівчинок) відповідає лише 37,75% можливої кількості пацієнток у даній територіальній зоні [3]. Поширеність СШТ у Німеччині за даними 2001 року складає 29:100 000 [4].

Значне запізнення первинного встановлення діагнозу СШТ існує в усіх вивчених популяціях [10-12]. Savendahl L. зі співавторами 2000 року показали, що затримка у діагностиці СШТ становила у середньому 7,7 року [5]. У Бельгійській популяції середній вік діагностування СШТ 1991 року становив 11,2 року, а 2003 р. – 6,6 року, в Албанії він складає 13,5±5,2 року, в штаті Індіана США – 4,1±5,1 року, в Данії – 15,1 року, в Росії – 8,7±3,5 року [6-10]. Діагноз СШТ пацієнтам із каріотипом 45,X встановлюється раніше, ніж за наявності інших його варіантів.

За СШТ моносомію за Х-хромосою (каріотип 45,X) реєструють у 50-70% хворих, тоді як 50-30% є носіями різних варіантів структурних аномалій Х-хромосоми або мають мозаїчний варіант каріотипу [6-8]. Варіанти каріотипу у хворих із СШТ (табл. 1) можуть траплятись у різних варіаціях.

Таблиця 1

Варіанти каріотипу у хворих із СШТ [18]

45,X	моносомія
45,X/46,XX	мозаїцизм
45,X/46,XXX	мозаїцизм із полісомією Х-хромосоми
46,Xi(Xq)	ізохромосома довгого плеча Х-хромосоми
46,X,r(X)	кільцева Х-хромосома
46,X,del(X)(Xp)	делеція короткого плеча Х-хромосоми
46,X,del(X)(Xq)	делеція довгого плеча Х-хромосоми

У таблиці 2 наведено частоту варіантів каріотипів у різних країнах.

Сьогодні відсутня об'єктивна інформація про поширеність СШТ серед дитячого населення України та частоту різних варіантів каріотипу. Тому метою даного дослідження визначено вивчення цих показників, а також оцінку віку встановлення діагнозу СШТ і ступеня затримки росту у дівчинок.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

У дослідженні використовували дані створеного 2004 р. реєстру дітей із затримкою росту. До реєстру входять і дівчинки з СШТ. Це дозволило провести ретроспективний аналіз з 2005 по 2013 рік 387 реєстраційних карт дівчинок із СШТ, віком від 11 місяців до 18,2 року. Реєстраційні карти містять інформацію про вік дитини на момент встановлення діагнозу СШТ, дані обстеження, які дозволяють підтвердити діагноз (каріотип з оглядом генетика, наявність інших вад розвитку та компонентів син-

Поширеність різних варіантів каріотипів у хворих із СШТ у різних країнах [6-11, 17]

Каріотип	Кількість хворих із певним каріотипом (%)						
	Росія	Бразилія	Туніс	Йорданія	США	Великобританія	Польща
45,X	62	64,5	32	43,7	60	74	60
45,X/46,XX	16	26,2	47	56,3	9	26	30,8
Структурні аномалії X-хромосоми	20	9,3	21	-	31	-	9,2
Наявність Y-хромосоми	2	-	-	-	-	-	-

дрому, результати гормональних, інструментальних і рентгенологічних досліджень відповідно до протоколу [6]). Первинні реєстраційні карти заповнювались обласними та міськими дитячими ендокринологами регіонів, зі щорічним оновленням даних динаміки фізичного та статевого розвитку, змін гормональних показників (ТТГ, вТ₄, у препубертатному віці – ФСГ, ЛГ, естрадіолу), кісткового віку тощо.

Крім того, поглиблене обстеження проводили дітям, які перебували на лікуванні в ендокринологічному відділенні Національної дитячої спеціалізованої лікарні ОХМАТДИТ і в поліклініці Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. У цих дівчинок реєстрували характерні стигми дизембріогенезу, властиві синдрому, аби визначити частоту найбільш поширених ознак, а також досліджували соматотропну функцію гіпофіза.

Отже, проведено аналіз даних реєстру та результатів безпосереднього обстеження дівчинок із СШТ із вивченням таких показників:

- вік на момент встановлення діагнозу;
- каріотип;
- зріст (см), з оцінкою ступеня відхилення зросту дівчинок від середнього зросту для відповідного віку (роки, місяці), для чого розраховували коефіцієнт стандартного відхилення SD зросту за формулою: $SD = X - X' / SD$, де X – зріст дівчинки, X' – середній зріст для даного хронологічного віку та статі, SD – стандартне відхилення для дівчинок даного хронологічного віку (згідно з протоколом надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «дитяча ендокринологія» [6]); також розраховували SD зросту для дівчинок із СШТ із використанням SD для дівчинок із СШТ [7];

- маса тіла (кг) з розрахунком індексу маси тіла за формулою: $IMT = \text{маса тіла (кг)} / \text{квадрат зросту (м}^2\text{)}$. IMT оцінювали за допомогою перцентильних таблиць для дівчинок відповідного віку згідно з протоколом [6];
- статевий розвиток за Таннером (за формулою Ax, P, Ma, Me), з його оцінкою відповідно до протоколу [6];
- кістковий вік, який оцінювали відповідно до методики Greulich W. і Pyle S. [8], з визначенням дефіциту осифікації.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою стандартних методів статистичного аналізу з використанням програмного забезпечення для персонального комп'ютера Microsoft Excel і Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За даними реєстру дітей із затримкою росту, в Україні поширеність СШТ складає 77,5 на 100 000 живих новонароджених. Щороку вперше діагностують від 17 до 25 випадків синдрому. СШТ у дівчинок в Україні діагностували у віці від 10 місяців до 17 років, середній вік на момент діагностування хвороби склав $9,8 \pm 4,7$ року [5,1; 14,5]. В 1,6% випадків діагноз було встановлено на першому році життя, у 3,5% – у віці 1-4 роки, у 9,3% – у віці 4-8 років, у 18,8% – у ранньому пубертатному віці – 8-12 років, у 66,8% – у пубертатному віці – 12-17 років. Тобто, спостерігається зростання кількості випадків встановлення діагнозу з віком із піком у пубертатному віці. На першому році життя діагноз встановлюється за наявності характерних ознак захворювання – вираженого лімфостазу на кінцівках, характерних стигм дизембріогенезу та вроджених вад розвитку, у пубертатному віці основними проблемами, які примушують батьків звертатися до лікаря, є значна затримка росту та

відсутність статевого розвитку або затримка настання менструацій.

Показники фізичного розвитку дівчаток із СШТ наведено у табл. 3.

За даними первинного огляду дітей середня затримка росту становила $-3,2 \pm 1,08$ SD [2,12; 4,28]. З анамнезу відомо, що затримку росту у дівчинок спостерігали у середньому з $5,4 \pm 3,1$ року [2,3; 8,5]. Незважаючи на це, діагноз встановлювався із запізненням у середньому на 4 роки. Це є наслідком відсутності настороженості лікарів різних фахів, надто педіатрів, щодо можливості СШТ у дітей, а також пізнього звернення батьків до ендокринолога з приводу затримки росту дитини за відсутності інших скарг.

Таблиця 3
Середні показники фізичного розвитку у дівчаток із СШТ в Україні

Вік на момент обстеження, роки	$12,7 \pm 4,1$ [8,4; 16,8]
Зріст, см	$127,7 \pm 17,8$ [109,9; 145,5]
Затримка росту, SD	$(-3,2 \pm 1,08)$ [2,12; 4,28]
Перцентиль ІМТ, кг/м ²	$49,3 \pm 27,9$ [21,4; 77,2]
Кістковий вік, роки	$10,4 \pm 3,2$ [7,2; 13,6]
Дефіцит кісткового віку, роки	$2,8 \pm 1,8$ [1,0; 4,6]

Більшість дівчинок (70,4%) мали нормальний ІМТ, надлишок маси тіла відзначено в 11,9% випадків, ожиріння – у 4,2%, дефіцит маси тіла – у 13,5%. Відомо, що надмірна маса тіла та ожиріння у пацієнток із СШТ трапляються частіше, ніж у загальній популяції, і є чинниками ризику розвитку

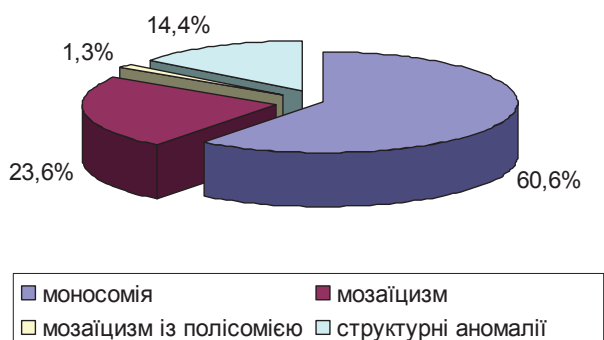


Рис. 1. Варіанти хромосомних порушень у дівчинок із СШТ в Україні.

порушень вуглеводного обміну та цукрового діабету 2-го типу [9-11]. За даними рентгенологічного дослідження кистей у дівчинок із СШТ реєстрували дефіцит осифікації, який становив $2,8 \pm 1,8$ року [1,0; 4,6].

Серед дівчинок із СШТ (n=381) реєстрували різні варіанти каріотипу: моносомію (45,X) – у 60,6% випадків; мозаїцизм (45,X/46,XX) – у 23,6%; мозаїцизм із полісомією X-хромосоми – у 1,3%; структурні хромосомні аномалії – у 14,4%, зокрема: 46,Xi (Xq) – у 3,9%, 45,X/46,Xi (Xq) – у 6,6%; 45,X/46X+mar – у 2,4%, 46,X,del (X)(Xq) і 45,X/46Xdel – у 1,6% випадків (рис. 1).

В Україні найбільша частка хворих із СШТ мають каріотип із моносомією X-хромосоми, що обумовлює більш типові й ранні прояви хвороби у таких дівчинок. Аналогічну особливість спостерігають у таких країнах, як Польща, Велика Британія, США та Росія. Діагностика різних варіантів каріотипу залежить від методів проведення аналізу та кількості видів біологічного матеріалу, які використовують для аналізу. В Україні, як і в інших країнах, для визначення каріотипу проводять цитогенетичний аналіз лімфоцитів периферичної крові та фібробластів. Проте за даними Hook E.B. і Warburton D., усі новонароджені живі дівчинки із каріотипом 45,X є мозаїками та мають у деяких органах і тканинах додаткові клітинні лінії з нормальними або аберантними статевими хромосомами, які не визначаються звичайними методами [9]. Це може бути обґрунтуванням доцільності повторного дослідження каріотипу у дівчинок із каріотипом 45,X, у яких спостерігаються ознаки спонтанного пубертату або ступінь затримки росту є некритичним.

ВИСНОВКИ

1. Поширеність СШТ в Україні складає 77,5 на 100 000 живих новонароджених.
2. Середній вік встановлення діагнозу СШТ в Україні становить $9,8 \pm 4,7$ року, з максимальною частотою первинної діагностики в пубертатному віці.
3. В українській популяції найбільша частка хворих із СШТ має каріотип 45,X (60,6%), а також мозаїцизм 45,X/46,XX (23,6%), інші варіанти каріотипу трапляються з меншою частотою: мозаїцизм із полісомією X-хромосоми – в 1,3% випадків, різні структурні хромосомні аномалії – в 14,4%.
4. В Україні СШТ залишається без належної уваги педіатрів і лікарів інших фахів, що не дозволяє

вчасно встановлювати цей діагноз і надавати належну медичну, психологічну та соціальну допомогу дитині та її родині. Доцільно проводити активний і цілеспрямований пошук даної патології серед дівчинок, у першу чергу із затримкою росту та статевого розвитку.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Gravholt C.H.* Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome // *Eur. J. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 151 (6). – P. 657-687.
2. *Hoxha P., Grimchi L. et al.* The characteristics of Turner's syndrome in Albania // 7th ESPE/LWPES Joint Meetings Paediatric Endocrinology, Lyon. – 2005. – P. 241.
3. *Wikiera B., Barg E., Konieczna A. et al.* Factors influencing the frequency and the time of Turner's syndrome diagnosis // 7th ESPE/LWPES Joint Meetings Paediatric Endocrinology, Lyon. – 2005. – P. 1-240.
4. *Schweizer R., Blumenstock G., Mangelsdorf K. et al.* Prevalence and incidence of endocrine disorders in children: results of a survey in Baden-Wuerttemberg and Bavaria 2000-2001 // *Klin. Paediatr.* – 2010. – Vol. 222 (2). – P. 67-72.
5. *Savendahl L., Davenport M.L.* Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change // *J. Pediatr.* – 2000. – Vol. 137 (4). – P. 455-459.
6. Наказ МОЗ № 55 від 03.02.2009. Протокол надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» / www.moz.gov.ua.
7. *Lyon A. J., Preece M. A., Grant D. B.* Growth curve for girls with Turner syndrome // *Arch. Dis. Childhood.* – 1985. – Vol. 60. – P. 932-935.
8. *Greulich W.W.* Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist / Greulich W.W, Pyle S.I. – Stanford: Stanford University Press, 1959. – 214 с.
9. *Hook E.B., Warburton D.* 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 // *Hum. Genet.* – 2014. – Epub. ahead of print. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24477775>.

РЕЗЮМЕ

Распространенность синдрома Шерешевского-Тернера у детей в Украине и его генетические варианты
Н.Б. Зелинская, И.Ю. Шевченко, Н.Л. Погадаева, Е.В. Глоба

Синдром Шерешевского-Тернера (СШТ) является одним из наиболее распространенных генетических нарушений, связанных с аномалиями X-хромосомы. Целью работы было изучение распространенности СШТ, частоты вариантов кариотипа, возраста постановки диагноза, степени задержки роста у девочек с СШТ в украинской популяции. Проведен ретроспективный анализ

регистрационных карт 387 девочек в возрасте от 11 месяцев до 18,2 года из базы больных СШТ за период с 2004 по 2009 год. По данным реестра больных СШТ, в Украине распространенность данного синдрома составляет 77,5 на 100 000 новорожденных. Средний возраст на момент постановки диагноза СШТ в украинской популяции составил $9,8 \pm 4,7$ года. В 1,6% случаев диагноз был установлен на первом году жизни, в 3,5% – в раннем возрасте (1-4 г.), в 9,3% – в допубертатном возрасте (4-8 лет), в 18,8% – в раннем пубертатном возрасте (8-12 лет), в 66,8% – в пубертатном возрасте (12-18 лет). Наблюдается рост диагностики СШТ с возрастом с пиком в пубертатный период. Средний рост девочек составил $127,4 \pm 17,8$ см (53-160,5 см), средняя задержка роста – $-3,2 \pm 1,08$ SD (-6,8-0,2 SD), средний вес – $31,9 \pm 11,4$ кг (4,6-68,5 кг), средний перцентиль ИМТ – $49,3 \pm 27,9$. Костный возраст в среднем составил $10,4 \pm 3,2$ года (от периода новорожденности до 19 лет) с задержкой относительно паспортного возраста на $2,8 \pm 1,8$ года (0,5-8,5 лет). Частота вариантов хромосомных нарушений у девочек с СШТ в Украине была следующей (n=381): моносомия (45,X) – 60,6%; мозаицизм (45,X/46, XX) – 23,6%; мозаицизм с полисомией X – 1,3%; структурные аномалии – 14,4%.

Ключевые слова: синдром Шерешевского-Тернера, задержка роста, кариотип, физическое развитие, распространенность.

SUMMARY

Prevalence and genetic variants of Turner's syndrome in children in Ukraine
N. Zelinska, I. Shevchenko, N. Pogadaeva, E. Globa

Turner's syndrome is one of the most common genetic disorders associated with abnormalities of the X chromosome. The purpose of our study was to investigate the prevalence Turner's syndrome, frequency of variants of the karyotype, age of diagnosis, degree of growth retardation in girls with Turner's syndrome in Ukrainian population. A retrospective analysis of registration cards 387 girls in aged 0.11-18.2 years from the registry of patients with Turner's syndrome for the period from 2004 to 2009. Prevalence of the Turner's syndrome in Ukraine was 77.5 per 100 000 live births. The average age at diagnosis Turner's syndrome in Ukrainian population was 9.8 ± 4.7 years (0.10-17 years). At 1.6% of girls were diagnosed in the first year, 3.5% at an early age (1-4), the 9.3% of a pubertal age (4-8 years), 18.8% early puberty (8-12 years), from 66.8% in adolescence

(12-18 years). There is a growing diagnosis Turner's syndrome age with a peak during puberty. Average growth of girls was 127.4 ± 17.8 cm (53-160.5 cm), the average delay of growth – 3.2 ± 1.08 SDS (-6.8 – -0.2 SD), which is below the 5th percentile for the population of healthy girls. The average weight of girls was 31.9 ± 11.4 kg (4.6-68.5 kg), BMI percentile 49.3 ± 27.9 . Bone age average was 10.4 ± 3.2 years (0-19 years) with a

delay relative to chronological age 2.8 ± 1.8 years (0.5-8.5 years). The incidence of chromosomal abnormalities in the choices girls Turner's syndrome in Ukraine was as follows (n=381): monosomy (45, X) – 60.6%; mosaics (45,X/46,XX) – 23.6%; mosaics with polysomes X – 1.3%; structural abnormalities – 14.4%.

Key words: Turner's syndrome, growth retardation, karyotype, physical development, prevalence.

Автори висловлюють подяку за допомогу головним обласним і міським позаштатним фахівцям зі спеціальності «дитяча ендокринологія»: Горват Т.М., Гоцул Р.П., Грабар С.Л., Дивінська В.О., Довганич Л.І., Єрін Ю.С., Запетрук С.В., Захаревич Л.Б., Іваненко Л.В., Іскренко І.М., Качор Л.А., Клименко О.В., Крецу Т.М., Лантух Л.О., Логвінов Д.В., Лучнікова Т.В., Малига Е.Ф., Мишалова Л.М., Нестругіна Н.М., Перетятко В.В., Радченко І.П., Слепян О.В., Турчанінова Л.І., Фіщук О.А., Хижняк О.О., Черевко І.Г., Черниш Т.М., Чорна Н.В.

Дата надходження до редакції 15.04.2014 р.