Федеральные клинические рекомендации «Синдром Шерешевского—Тернера (СШТ): клиника, диагностика, лечение»

Д.м.н. Н.Н. ВОЛЕВОДЗ, экспертный совет Российской Ассоциации эндокринологов

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Синдром Шерешевского—Тернера хромосомная патология, обусловленная частичной или полной моносомией. Характерными проявлениями заболевания являются задержка роста, половой инфантилизм и различные врожденные аномалии физического развития. В данных рекомендациях содержатся сведения по этиологии заболевания, пре- и постнатальной диагностике, представлены протоколы наблюдения и лечения пациентов разных возрастных групп.

Ключевые слова: синдром Шерешевского—Тернера, задержка роста, гипергонадотропный гипогонадизм, коарктация аорты, лечение гормоном роста.

Federal clinical practice guidelines on the diagnostics and treatment of Shereshevsky—Turner syndrome

N.N. VOLEVODZ, Expert Committee of Russian Association of Endocrinology

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Shereshevsky—Turner syndrome is a chromosomal pathology related to partial or complete monosomia. Characteristic manifestations of this condition include growth retardation, sexual infantilism, and various inborn anomalies of the physical development. The present recommendations present information on etiology of this disease, its pre- and postnatal diagnostics, protocols of relevant studies and treatment of the patients belonging to different age groups.

Key words: Shereshevsky—Turner syndrome, growth retardation, hypergonadotropic hypogonadism, aortic coarctation, treatment with growth hormone.

1. Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

Поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

— консенсус экспертов;

— оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой **(табл. 1)**.

Методы, использованные для анализа доказательств:

— обзоры публикуемых метаанализов;

— систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

— консенсус экспертов;

— оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой **(см. табл. 1)**.

Таблицы доказательств:

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

Консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points — GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидизации рекомендаций:

— внешняя экспертная оценка;

— внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидизации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказа-

doi: 10.14341/probl201460465-76

Таблица 1. **Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций**

Уровни доказательств	Описание
1++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные метаанализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1–	Метаанализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай—контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай—контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай—контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2–	Исследования случай—контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (например: описание случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Таблица 2. **Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций**

Сила	Описание
A	По меньшей мере, один метаанализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов, или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов, или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов, или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4 или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

тельств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых педиатров в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Консультации и экспертная оценка:

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для дискуссии в предварительной версии на Конгрессе эндокринологов 20—22 мая 2013 г. (Москва), на конференции детских эндокринологов 22—23 июня 2013 г. (Архангельск). Предварительная версия выставлена для широкого обсуждения на сайте ФГБУ ЭНЦ для того, чтобы лица, не участвующие в конгрессе и конференциях, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации проанализированы членами рабочей группы, с целью оценить, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Сила рекомендаций (A—D) приводится при изложении текста рекомендаций.

2. Этиология

Синдром Шерешевского—Тернера (СШТ) обусловлен полной или частичной Х-моносомией, представленной во всех или же в части клеток организма. Связь заболевания с нарушением одной Х-хромосомы была установлена Фордом в 1959 г. Это хромосомное заболевание встречается с частотой 1:2000—1:2500 новорожденных девочек.

Хромосомные аномалии при данном синдроме проявляются в виде отсутствия одной из двух хромосом Х: делеции части одной хромосомы Х или транслокации в пределах одной хромосомы Х, также воз-

doi: 10.14341/probl201460465-76

можны различные мозаичные варианты, когда хромосомный набор частично сохранен. Только 1% эмбрионов с кариотипом 45XO достигают стадии плода, остальные не достигают 28 нед гестации, около 10% спонтанных абортов связано с моносомией X.

У некоторых пациентов возможно присутствие хромосомы Y (полное или частичное) в ряде клеток (вариант 45X/46XY клинически проявляется вирилизацией, отмечается смешанная дисгенезия гонад, что является фактором риска в развитии гонадобластомы). Обычно с целью диагностики СШТ проводится исследование периферических лимфоцитов, однако оно неспособно определить делеции и транслокации хромосом (D).

Использование хромосомного зондирования выявляет такие изменения кариотипа, как делеция или наличие изохромосомы, и в случае СШТ показывает, что полная моносомия 45X встречается только у 50—60% больных. На сегодняшний день установлено, что не существует четкой корреляции между генотипом и фенотипом при СШТ (D).

3. Клиническая картина заболевания

Клинические проявления СШТ чрезвычайно разнообразны, и степень их выраженности крайне вариабельна. К основным и наиболее постоянным клиническим характеристикам СШТ относятся задержка роста, гипергонадотропный гипогонадизм и целый ряд врожденных аномалий: крыловидные складки шеи, низкий рост волос, птоз, эпикант, высокое готическое небо, ротированные ушные раковины. При данном заболевании наблюдается ряд аномалий различных органов и систем.

Рост

Нарушение роста наблюдается в 95—100% случаев СШТ. Отставание в росте проявляется внутриутробной задержкой роста в пределах 1—1,5 SD по отношению к здоровой популяции, низкой скоростью роста (ниже –2 SD), начиная с 3 лет, отсутствием ростового скачка в пубертатном возрасте. Все это приводит к низкому конечному росту, который в среднем на 20 см ниже общепопуляционного (D).

При оценке роста девочек с СШТ используются специальные перцентильные таблицы и кривые роста **(см. рисунок)**.

При СШТ в течение первых 3 лет жизни отмечается отставание костного возраста от хронологического. Затем примерно до 10 лет костный возраст увеличивается соответственно хронологическому. Однако после 10—12 лет снова отмечается задержка созревания скелета, что обусловлено дефицитом эстрогенов.

Недостаточность роста при СШТ обусловлена сочетанием скелетной дисплазии, хромосомных нарушений и внутриутробной задержки роста. Патология SHOX гена может являться причиной низкорослости при СШТ, а также ассоциирована с деформациями скелета (деформация Маделунга, вальгусная деформация локтевых суставов, микрогнатия, высокое небо и укорочение конечностей и пястных костей).

По многочисленным данным, дефицит гормонов роста (ГР) не играет существенной роли в задержке роста при СШТ. Спонтанная и стимулированная секреция ГР у пациенток с СШТ находится на нормальном (или субнормальном) уровне до пубертата.

Снижение секреции ГР у девочек с СШТ в возрасте должного, но не наступившего пубертата обусловлено гипоэстрогенией и компенсируется на фоне заместительной терапии низкими дозами эстрогенов (D).

Средняя величина конечного роста при СШТ варьирует в различных популяциях от 140—147 см. Влияние вариабельности кариотипа на конечный рост девочек не доказано. Однако имеются данные о более благоприятном ростовом прогнозе при кариотипе, содержащем изохромосому X(i), или мозаичный вариант 45,X/46,XX. Существенно влияет на показатель конечного роста детей с СШТ рост родителей пациенток (чем выше родители, тем лучше ростовой прогноз) и возможный спонтанный пубертат, способствующий быстрому ускорению костного созревания.

Прогнозирование конечного роста

В настоящее время наиболее распространен способ, при котором рост отмечается на перцентильной кривой для больных СШТ и индивидуальная ростовая кривая продолжается соответственно графику до ожидаемого конечного роста. Наблюдения за больными с СШТ показали, что этот способ достаточно надежен (D).

Нарушения репродуктивной системы

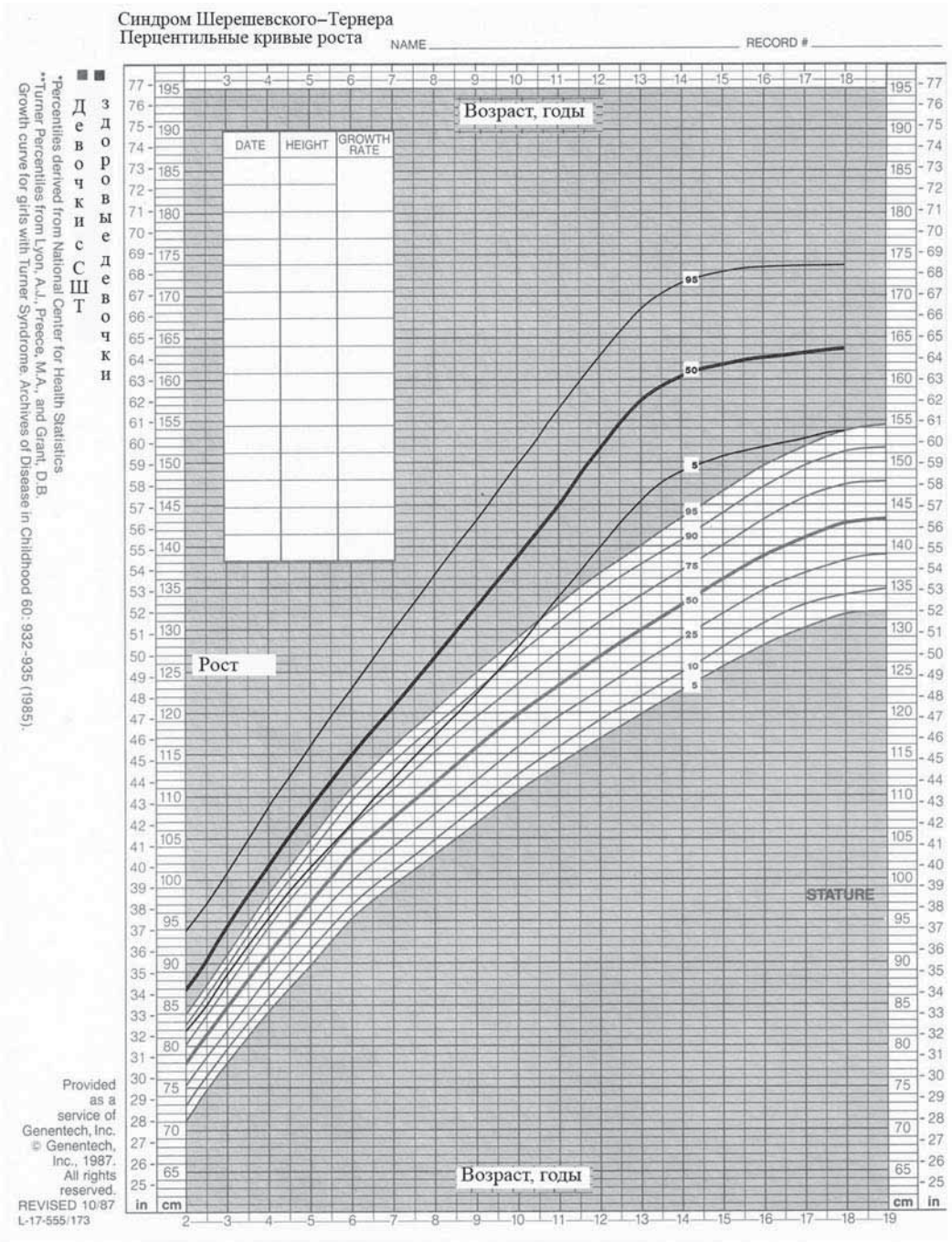
Отсутствие собственного пубертатного развития характерно для пациенток с СШТ, хотя у 30% девочек, преимущественно с мозаичным вариантом кариотипа, может отмечаться частичный собственный пубертат, и у единичных пациенток возможна самостоятельная беременность (D).

Гипогонадизм при СШТ обусловлен первичной яичниковой недостаточностью. Вторичное оволосение развивается спонтанно у всех девочек с СШТ к 12—13 годам под влиянием надпочечниковых андрогенов, а отсутствие роста молочных желез, увеличения размеров матки и нормального развития влагалища обусловлено отсутствием выработки эстрогенов яичниками.

Кожа, дериваты

На коже у больных с СШТ отмечают многочисленные доброкачественные невусы, которые обычно появляются после 3—4 лет. Величина их различ-

doi: 10.14341/probl201460465-76



Перцентильные кривые для здоровых девочек и пациенток с СШТ.

на от малозаметных до крупных, выступающих над поверхностью. Невусы имеют тенденцию к росту в период пубертата. Их удаление имеет обычно только косметическое значение, при этом необходимо учитывать повышенный риск развития келоидных рубцов и сопоставлять это с необходимостью косметической коррекции. Иногда отмечается гипертрихоз, особенно на разгибательной поверхности предплечий. Возможно появление алопеции на поверхности головы. Частым признаком при СШТ является витилиго.

Лимфатический отек кистей и стоп у новорожденного позволяет диагностировать СШТ уже в родильном доме. Лимфатический отек держится от не-

doi: 10.14341/probl201460465-76

скольких дней до 2—3 лет. С возрастом чаще всего лимфатические отеки исчезают. Однако при нагрузке (длительная ходьба, переохлаждение и др.) могут вновь появляться.

Появление лимфатических отеков связывают с аномалией развития лимфатических сосудов — гипоплазией и аплазией поверхностных сосудов, а также с гипоплазией анастомозов, соединяющих поверхностные и глубокие лимфатические сосуды. В редких случаях требуется хирургическое вмешательство в виде ангиопластики. Хирургическое лечение применяется по особым показаниям, так как его эффективность на сегодняшний день не доказана. Есть предположения, что лимфатический отек обусловливает возникновение таких характерных черт, как крыловидные складки шеи и изменения аорты.

Для СШТ характерен низкий уровень роста волос на шее сзади. Иногда отмечается усиленный рост волос на теле, особенно на разгибательной поверхности предплечий. Отмечаются аномалии в строении ногтей. Ногти на пальцах деформированы: узкие и короткие, глубоко сидят на ногтевом ложе.

Область шеи

У больных с СШТ чаще всего форма шеи короткая и широкая. «Классическим» внешним признаком синдрома являются крыловидные складки на шее — *pterygium coli*, выраженность которых варьирует. Достаточно часто после косметической операции по удалению кожных складок образуются послеоперационные келоидные рубцы.

Грудная клетка

Характерна широкая грудная клетка с хорошо развитой мускулатурой. Соски втянуты, отмечается их гипертелоризм (широко посаженные соски расположены ближе к боковой поверхности), возможно формирование воронкообразной (втянутой) грудной клетки.

Костная система

Аномалии в строении кистей рук выражаются в укорочении IV и V пальцев кистей рук, особенно укорочены и расширены дистальные фаланги, отмечаются укорочение метакарпальных костей. У части больных V палец нередко искривлен. Укорочение III—V пальцев может наблюдаться и на стопе.

Классическим признаком СШТ считается девиация локтевых суставов (*cubitus valgus*), при которой угол между осью плеча и осью предплечья составляет более 15°. Это обусловлено нарушениями развития скелета, в частности лучевой и плечевой кости, участвующих в образовании локтевого сустава. Однако при рентгенографии редко выявляются аномалии строения костей локтевого сочленения. Типичны также искривления костей голени (*genu varum*).

Рентгенография часто демонстрирует изменения в позвоночнике: сниженную высоту первого шейного позвонка; изменения тел позвонков, характерных для болезни Шейермана и др. Сколиоз развивается у 10% девочек с СШТ. Возможно, эти изменения связаны с дисплазией эпифизов, они могут усугублять низкорослость при СШТ. У девочек с этим синдромом повышен риск врожденной дисплазии тазобедренного сустава.

Микрогнатия обычно не имеет функционального значения. Однако в ряде случаев имеют место аномалии роста зубов, которые требуют вмешательства ортодонта.

В последние годы сообщается о развитии остеопении и остеопороза у больных с СШТ. Частота переломов у взрослых больных выше, чем у здоровых, и половина этих переломов происходят в местах, характерных для остеопороза (запястье, позвоночник, шейка бедра).

Нарушения формирования костей возникают еще в детском возрасте и затрагивают преимущественно кортикальный слой. Дефицит кортикального слоя сочетается с медленным внутрикостным обменом. Остеопения в трабекулярных зонах развивается в середине или в конце пубертата и сохраняется во взрослом возрасте. У взрослых отмечают повышенный внутрикостный обмен.

Патогенез остеопороза при СШТ до конца не ясен. Он может быть прямым результатом отсутствия генетического материала Х-хромосомы, в результате чего остеобласты, возможно, продуцируют дефектный матрикс.

Формированию остеопороза, несомненно, способствуют характерные для СШТ гормональные нарушения. Отсутствие должного уровня эстрогенов в пубертате не дает толчка эндоостальному росту кортикального слоя костей. Также без роста уровня эстрогенов у больных с СШТ не происходит активизации системы гормон роста — инсулиноподобный фактор роста 1 (ГР-ИФР-1) в пубертате, что ведет к недостаточному костеобразованию.

Адекватная терапия половыми стероидами позволяет сделать остеопороз менее выраженным.

Наибольший эффект коррекции остеопороза дает применение препаратов р-ГР, начиная с препубертатного возраста. Такая терапия позволяет достичь необходимого пика костной массы к концу пубертата, который должен обеспечиваться экзогенным введением эстрогенов. Чтобы сохранить минеральную плотность кости, необходимо долговременное лечение эстрогенами и прогестинами взрослых больных (D).

Сердечно-сосудистая система

В 30% случаев встречаются врожденные пороки сердца (ВПС), преимущественно левого отдела. Чаще это коарктация аорты (30%) и бикуспидальный аортальный клапан (30—50%), реже (5%) — дилатация корня аорты. Своевременное выявление и при необходимости хирургическая коррекция ВПС

doi: 10.14341/probl201460465-76

и аорты предупреждает развитие жизнеугрожающих осложнений.

Артериальная гипертензия часто сопутствует СШТ даже при отсутствии пороков сердечно-сосудистой системы или патологии почек. Причинами АГ при СШТ могут быть развитие ожирения, СД2, лимфедема, повышение активности ренина плазмы. Это обусловливает необходимость систематического контроля артериального давления у таких пациентов. Поддержание нормальной массы тела является важной мерой профилактики и лечения гипертонии (D).

Орган зрения

Функционально незначимые особенности строения век включают в себя наличие «третьего века» (эпиканта), а также незначительное опущение века (птоз) и косоглазие (страбизм). Часто встречается нарушение зрения в виде гиперметропии и амблиопии, которые, как правило, поддаются коррекции с помощью очков или контактных линз (D).

Орган слуха

Аномалии строения ушных раковин иногда представляют косметическую проблему. При СШТ с высокой частотой встречаются средние отиты, манифестация которых приходится на возраст от 1 до 6 лет (пик — в 3 года). Вероятно, это связано с аномалиями строения и расположения евстахиевой трубы, что приводит к нарушенной вентиляции среднего уха. Высока опасность осложнений в виде мастоидита и холестеатомы.

Нарушение слуха в виде прогрессирующей нейросенсорной или кондуктивной тугоухости может появиться с 6-летнего возраста, но чаще наблюдается после 35 лет (выраженное в 15% случаев, у 60% наблюдаются небольшие отклонения) (D).

Почки и система мочеотделения

Пороки мочевыделительной системы при СШТ довольно частое явление (40—59%). Наиболее типична для СШТ подковообразная почка, одно- или двухсторонняя гипоплазия почек, удвоение лоханки и мочеточников, изменение числа почечных вен или артерий, их нетипичное расположение (D).

Умственное развитие и обучаемость. Психологические проблемы

Уровень умственного развития варьирует у больных с СШТ так же, как в остальной популяции. Исключение составляют очень малое число пациенток с кольцевой Х-хромосомой, которые могут иметь выраженную умственную отсталость.

Ряд исследователей отмечает возможность появления специфических психологических проблем при этом заболевании. Так, у некоторых больных при выполнении тестов на коэффициент умственного развития IQ показатели невербальной части тестов были ниже среднего.

В процессе обучения девочек с СШТ выявляется достаточная усидчивость, но трудности возникают в абстрактном мышлении (проблемы при обучении математике), проблемы с концентрацией внимания.

Ведущее место в психическом состоянии больных занимает симптомо-комплекс психического инфантилизма. Они внушаемы, упрямы, предпочитают играть с младшими детьми. Нередко у больных проявляется интерес к бытовым вопросам, расчетливость, бережливость. Характерным для всех пациенток является эйфорический фон настроения.

Проблемы с половой идентификацией возникают крайне редко. При психологическом обследовании поведение больных с СШТ расценивают как типично женское, однако отмечают снижение энергичности и физической активности.

Другая часть психологических проблем и поведенческих нарушений связана с особенностями внешнего вида больных и подобна проблемам, возникающим при других типах низкорослости и задержки полового развития (D).

4. Диагностика

Пренатальная диагностика

Выявление СШТ во внутриутробном периоде является случайной находкой, когда исследование кариотипа плода проводится по какой-либо другой причине (возраст матери и др.). Важно отметить, что в случае СШТ возраст матери не является сам по себе фактором риска. Поводом для изучения кариотипа могут служить обнаруженные при ультразвуковом исследовании плода характерные признаки СШТ: кистозная гигрома, коарктация аорты, аномалии строения левых отделов сердца, брахицефалия, аномалии строения почек, многоводие, маловодие, внутриутробная задержка развития плода. Нарушения гормонального статуса матери при скрининговом исследовании по трем или четырем показателям (альфафетопротеин, чХГ, ингибин А, эстриол) также дают основание предположить наличие СШТ у плода. Однако единственным достоверным диагностическим критерием является исследование кариотипа. Более того, при пренатально установленном диагнозе кариотипирование следует обязательно повторить после рождения (D).

Плод с кариотипом 45,Х с высокой вероятностью подвергается спонтанному аборту, но может оказаться жизнеспособным.

Постнатальная диагностика

У всех девочек с характерными стигмами дисэмбриогенеза необходимо проводить кариотипирование. Однако при выраженных клинических проявлениях и отсутствии изменений при исследовании хромосомного набора в лимфоцитах следует повторить кариотипирование, используя другие ткани (например, фибробласты) (D).

При наличии признаков вирилизации или обнаружении неопознанных участков половой хромосо-

doi: 10.14341/probl201460465-76

Таблица 3. **Показания к кариотипированию**

Внутриутробно	Обнаруженные при ультразвуковом исследовании плода: коарктация аорты, аномалии строения левых отделов сердца, брахицефалия, аномалии строения почек, многоводие, маловодие, внутриутробная задержка развития плода. Нарушения гормонального статуса матери по трем или четырем показателям (альфа-фетопротеин, чХГ, ингибин А, эстриол)
Новорожденные	Лимфатический отек стоп или кистей при рождении, малый рост относительно срока гестации Особенности фенотипа, такие как кожные складки на шее, низкий рост волос, микрогнатия, низко посаженные ушные раковины и др. Врожденные пороки развития: коарктация аорты, аномалии левых отделов сердца и др.
Детство	Особенности фенотипа. Задержка роста неясного генеза. Патология сердечно-сосудистой системы и другие пороки развития, характерные для СШТ
Пубертатный возраст	Особенности фенотипа. Низкий рост, отсутствие вторичных половых признаков, первичная или вторичная аменорея на фоне резко повышенного уровня гонадотропных гормонов, отсутствие яичников и недоразвитие матки по данным УЗИ

мы (Х или У) необходимо провести исследование на наличие генетического материала Y-хромосомы (исследование на налиие SRY гена).

Наличие Y-хромосомы или ее участка является фактором риска развития гонадобластомы. Риск развития гонадобластомы составляет 7—10%, поэтому при ведении таких пациентов предпочтительно проведение превентивной гонадектомии. При отказе пациента или родителей от проведения гонадектомии необходимо проведение регулярной контрольной влагалищной сонографии, включая доплеровскую сонографию. Показания к кариотипированию представлены в **табл. 3** (D).

Гормональные изменения при СШТ

Гонадотропная функция

Первичная овариальная недостаточность при СШТ сопровождается соответствующей реакцией гипоталамо-гипофизарной системы. В норме отрицательная обратная связь между гипоталамо-гипофизарной системой и гонадами функционирует у плода и в первые месяцы постнатальной жизни.

Повышение уровня гонадотропных гормонов, особенно фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), отмечено уже в первые недели жизни у девочек с СШТ и сохраняется в течение 1,5—2 лет. С 2 до 5—6 лет отмечается снижение уровня гонадотропинов, что связано с активацией центрального механизма, подавляющего импульсную секрецию ЛГ—РГ независимо от уровня половых стероидов. С 5—6 лет лютеинизирующий гормон (ЛГ) и ФСГ вновь повышаются и возрастают в 10 раз в пубертатный период. Терапия эстрогенами лишь частично способна снизить уровень гонадотропных гормонов (D).

В редких случаях у девочек с СШТ может наблюдаться сохранная овариальная функция. Спонтанный пубертат при СШТ в большинстве случаев не является полным и не приводит к нормальному и длительному функционированию яичников, однако известны случаи спонтанных и повторных беременностей и родов у женщин с СШТ. У таких больных уровень гонадотропных гормонов может быть нормальным или немного повышенным, однако климактерические изменения у таких пациенток наступают значительно раньше, чем у здоровых женщин.

Соматотропная функция

Истинной соматотропной недостаточности при СШТ нет. Снижение секреции ГР у девочек с СШТ в возрасте должного, но не наступившего пубертата обусловлено гипоэстрогенией и компенсируется при заместительной терапии низкими дозами эстрогенов (D).

У девочек с СШТ обнаружен сниженный уровень ИФР-1, который необходим для осуществления периферического эффекта гормона роста. Показано, что терапия низкими дозами эстрогенов увеличивает уровень ИФР-1 в крови здоровых девочек, тогда как высокие дозы эстрогенов, напротив, снижают уровень ИФР-1.

Тиреотропная функция

При СШТ чаще, чем в популяции, встречаются тиреоидит Хашимото, гипотиреоз, гипертиреоз. Антитела к тканям щитовидной железы находят у 60% детей с СШТ, однако клинические проявления заболевания встречаются гораздо реже (гипотиреоз в 4% случаев). При наличии изо-Х-хромосомы риск аутоиммунного поражения щитовидной железы повышается (D).

Дифференциальная диагностика

Отдельные симптомы СШТ могут встречаться при множестве различных состояний и заболеваний, но оценка клинической картины в целом обычно помогает правильно установить диагноз.

Однако существует генетическое заболевание, симптомы которого сходны с СШТ. Это заболевание носит название синдрома Нунан по имени детского кардиолога, впервые его описавшей.

Синдром Нунан — заболевание, имеющее фенотипические черты СШТ и нормальный набор половых хромосом. Частота встречаемости синдрома достигает 1:8000 новорожденных детей обоего пола. Заболевание имеет аутосомно-доминантный тип

doi: 10.14341/probl201460465-76

Таблица 4. **Дифференциально-диагностические отличия синдрома Шерешевского—Тернера и синдрома Нунан**

Признак	Синдром Шерешевского—Тернера	Синдром Нунан
Внешний вид	Типичный для синдрома Шерешевского—Тернера	Очень похож на синдром Шерешевского—Тернера
Пороки сердца	Пороки левых отделов сердца, стеноз аорты	Пороки правых отделов сердца, стеноз легочной артерии
Умственное развитие	Обычно нормальное	Нарушено у 40% больных
Длина тела при рождении	Меньше нормы	Нормальная
Конечный рост	Снижен	Снижен в 50% случаев
Гонады	Дисгенезия гонад	Обычно нормальные
Пол	Женский	Мужской и женский
Кариотип	Изменен (45,X или другие варианты)	Нормальный

наследования или встречается спорадически и обусловлено экспрессией патологического гена, локализованного на длинном плече 12-й хромосомы.

Низкорослость типична для данного заболевания, и конечный рост пациентов не достигает 3-й перцентили. Половая и репродуктивная функция у женщин страдает незначительно, хотя пубертат, как правило, задержан. У мальчиков часто имеется крипторхизм, гипоплазия тестикул. В пубертатном возрасте выявляется гипергонадотропный гипогонадизм. У большинства взрослых мужчин фертильность нарушена. Все пациенты с синдромом Нунан имеют выраженные симптомы дисэмбриогенеза. Типичны фасциальные аномалии: птоз, низкое расположение глазных яблок, антимонголоидный разрез глаз.

Возможны и другие тернероподобные изменения: аномалии грудины, укорочение шеи, крыловидные складки шеи. Наиболее серьезными проявлениями синдрома Нунан являются кардиоваскулярные нарушения, но в отличие от СШТ поражаются правые отделы сердца. Дифференциальная диагностика с СШТ основана на определении кариотипа.

Конечный рост мальчиков около 160,0—162,0 см, девочек — 150—152 см. У 50% пациентов отмечается задержка умственного развития. Секреция гормона роста не нарушена.

В **табл. 4** приводятся основные дифференциально-диагностические признаки, отличающие СШТ от синдрома Нунан (D).

5. Медицинское обследование больных с СШТ

Клиническое разнообразие симптомов, характерных для СШТ требует интеграции врачей различных специальностей с целью максимального улучшения качества жизни больных.

Первичное обследование

На основании жалоб, данных анамнеза, типичной клинической симптоматики можно предположить наличие у данной больной СШТ. Однако диагноз можно считать установленным только по результатам *кариотипирования* **(см. выше)** (D).

Пациентам с впервые выявленным диагнозом проводится обследование, направленное на оценку степени выраженности аномалий, характерных для данного заболевания.

Антропометрия

Рост

Для каждого ребенка с СШТ после измерения роста создается индивидуальная кривая роста (используя специальные перцентильные кривые для больных СШТ). На данную кривую вносятся все имеющиеся показатели роста по годам с момента рождения.

Масса тела

Нужно обратить внимание на массу тела пациентки, в случае наличия избыточной массы тела назначить соответствующую диету.

Ультразвуковое обследование

Ультразвуковое обследование органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства позволяет выявить аномалии развития внутренних органов (почки, печень, селезенка), гипоплазию или аплазию яичников.

Рентгенологическое обследование

Определение костного возраста

У больных с СШТ разница между паспортным возрастом и костным не превышает 1—2 года.

Гормональное обследование

Оценка секреции СТГ

Гормональная диагностика дефицита ГР проводится только у тех больных с СШТ, рост которых оказывается ниже 5-перцентильной кривой для девочек с СШТ

Определение тиреоидных гормонов

Оценивается уровень ТТГ, св. Т4, так как у 10—30% пациенток с СШТ развивается гипотиреоз.

Определение ЛГ и ФСГ

ЛГ, ФСГ определяются в 13—14 лет перед началом заместительной эстрогенотерапии, чтобы исключить начало развития самостоятельного пубертата.

doi: 10.14341/probl201460465-76

Контроль гликемии

В детском возрасте нарушение толерантности к глюкозе у больных с СШТ встречается нечасто. Контроль гликемии, СГТТ необходим у больных с ожирением, перед терапией гормоном роста, оксандролоном.

Исследование сердечно-сосудистой системы. До 60% пациенток с СШТ имеют патологию сердечно-сосудистой системы. В 30% случаев встречаются врожденные пороки сердца. Проводится измерение артериального давления на верхних и нижних конечностях, аускультация сердца, рентгенография грудной клетки, ЭКГ, ультразвуковое исследование сердца и сосудов, консультация кардиолога.

Консультация гинеколога у пациенток старше 13—14 лет перед началом эстрогенотерапии.

Консультация окулиста с определением остроты зрения: у пациенток с СШТ часто наблюдается птоз, эпикант и страбизм, а также нарушения зрения в виде амблиопии и гиперметропии.

Консультация отоларинголога с определением остроты слуха: 30—50% больных имеют нарушения слуха в виде прогрессирующей нейросенсорной или кондуктивной тугоухости.

Консультация ортодонта в 8—10 лет: маленькая нижняя челюсть и ретрогнатизм могут вести к неполному смыканию зубов и другим аномалиям зубного ряда.

Консультация психолога: при первом посещении психолог должен помочь пациентке и ее семье справиться с известием о наличии хромосомной аномалии и ее последствий. В дальнейшем консультация психолога необходима для предотвращения характерных для СШТ психологических проблем, связанных с низким ростом, особенностями внешности и задержкой полового развития.

Консультации врачей других специальностей (нефролога, ортопеда, логопеда, пластического хирурга и т.д.) в зависимости от выявленных заболеваний и пороков развития.

Проводятся также ***стандартные клинико-лабораторные исследования***.

Генетическое консультирование девушек с СШТ и их родителей. Вероятность появления в семье второго ребенка с СШТ высока при наличии транслокации Х-хромосомы у одного из родителей, в остальных случаях она такая же, как в общей популяции.

Широкое развитие методов экстракорпорального оплодотворения позволяет женщине с СШТ вынашивать беременность и рожать (экстрокорпоральное оплодотворение удается произвести 50—60% женщинам с СШТ, обратившимся в специализированные центры). Для девочек, имеющих спонтанный, но кратковременный период овариальной активности возможна криоконсервация ооцитов с последующим их оплодотворением и внедрением в эндометрий пациентки, желающей иметь ребенка.

Вероятность рождения больного ребенка у женщины с СШТ выше, чем у здоровых женщин и зависит от конкретного варианта хромосомной аномалии у пациентки. Высока вероятность рождения ребенка с синдромом Дауна, *spina bifida*, пороками сердца. В подобных случаях необходимо предварительное генетическое тестирование эмбриона (D).

6. Лечение

Основными задачами лечения больных с СШТ в детском и подростковом возрасте являются следующие:

— увеличение конечного роста;

— формирование вторичных половых признаков и установление регулярного менструального цикла;

— коррекция пороков развития, лечение сопутствующих заболеваний;

— профилактика остеопороза.

Лечение низкорослости при СШТ препаратами рекомбинантного ГР

Опыт применения рГР в международной практике за последние 15 лет позволяет считать этот вид терапии методом выбора для лечения низкорослости (НР) при СШТ. Рекомендуется: ежедневное подкожное введение в вечерние часы (20—22.00) в дозе 0,05 мг/кг/сут.

Терапию рГР прекращают, когда костный возраст пациентки становится равен 15 годам, а скорость роста падает до 2 см/год.

Конечная прибавка в росте, определяемая как разница между конечным ростом и прогнозируемым ростом до начала терапии, по данным разных авторов, составляет от 3,5 до 9 см, а индивидуальные показатели — от 4,7 до 21 см. При своевременно начатом лечении в адекватном режиме дозирования и введения препаратов ГР, использовании оптимизированной эстрогенотерапии удается достоверно увеличить конечный рост до достижения 5-го перцентиля популяции здоровых женщин. При проведении ростстимулирующей терапии необходим мониторинг у педиатра-эндокринолога каждые 6 месяцев (D).

Индукция пубертата

Целью эстрогензаместительной терапии является максимально полная имитация нормального полового развития. До начала эстрогенотерапии необходимо провести исследование уровня гонадотропных гормонов, чтобы убедиться в отсутствии возможного спонтанного пубертата. Высокие показатели гонадотропинов позволяют назначать заместительную терапию эстрогенами. При получении нормальных показателей ЛГ и ФСГ необходимо проводить ультразвуковое исследование матки и яичников. При этом необходимо учитывать дозозависимое (в низких дозах — стимулирующее, а в высоких — тормозящее) действие эстрогенов на созревание скелета. На данный момент представляется

doi: 10.14341/probl201460465-76

нецелесообразным откладывать индукцию пубертата, так как это негативно влияет на психосоциальное становление, а также на костную систему и другие аспекты здоровья пациенток. Установлено, что заместительная терапия эстрадиолом с 12 лет не оказывает негативного влияния на конечный рост пациенток при лечении рГР. Низкие дозы эстрогенов могут применяться с 12 лет. Кроме пероральных форм, могут быть использованы трансдермальные эстрогены, а также депо-формы как более физиологичная альтернатива. Начальная доза составляет 1/10 (0,2 мг) или 1/8 (0,25 мг) от взрослой дозы (2 мг) эстрадиола, с постепенным увеличением дозы в течение 2 лет (D).

Затем начинается прием доз, эквивалентных дозам у молодых женщин (2 мг эстрадиола в сут, 0,1мг трансдермального эстрадиола в сут или 2,5 мг/мес эстрадиола дипропионата для внутримышечного введения). Для нормального развития матки и молочных желез считается целесообразным подключение прогестерона не ранее чем через 2 года от начала эстрогенотерапии или до начала достижения менструаций. Синтетические оральные контрацептивы не рекомендованы, так как они содержат высокие дозы синтетических эстрогенов, а синтетические прогестины препятствуют нормальному развитию половых органов (D).

Коррекция внешних аномалий

Проводится только в случае значимого косметического дефекта (крыловидные складки шеи) или при нарушении функции органа (например, выраженный птоз). Нужно помнить о предрасположенности к образованию келоидных рубцов при СШТ. Некоторые девочки с СШТ склонны к развитию ожирения. Больные СШТ находятся в группе риска по развитию АГ и сахарного диабета, а ожирение делает развитие этих заболеваний более вероятным. К тому же избыточная масса тела в сочетании с низким ростом и диспластичными чертами лица и фигуры может создавать дополнительные психологические трудности. Поэтому необходимо корректировать привычки питания и вести активный образ жизни. При необходимости у пациенток с СШТ проводится коррекция АД, углеводного обмена, тиреоидного статуса, лечение инфекций мочевыводящих путей, активное лечение средних отитов и др.

В ***профилактике остеопороза*** играет важную роль длительное лечение рГР и заместительная терапия половыми гормонами, что улучшает прогноз для плотности кости и возможного развития остеопении.

7. Ведение пациенток с СШТ в педиатрической практике

Схема наблюдения за пациенткой с синдромом Шерешевского—Тернера (D)

Наблюдение эндокринолога: 1 раз в 6 мес.

Антропометрия, внесение данных в индивидуальную карту роста, контроль массы тела: 1 раз в 6 мес.

Контроль скорости роста: 1 раз в 12 мес.

Определение костного возраста: 1 раз в 12 мес (на фоне терапии).

Ультразвуковое исследование брюшной полости, забрюшинного пространства: 1 раз в 3 года.

Ультразвуковое исследование малого таза: в 12 лет перед началом эстрогенотерапии.

Контроль артериального давления на руках и ногах: 1 раз в 6 месяцев при отсутствии повышения АД и при повышении АД проводится суточное мониторирование АД и ведение больного совместно с кардиологом.

Эхокардиография: повторить в подростковом возрасте, при наличии изменений совместное ведение с кардиологами.

Контроль сахара крови: 1 раз в два месяца при лечении гормоном роста, 1 раз в 6 месяцев без лечения.

Стандартный глюкозотолерантный тест: перед началом лечения гормоном роста.

Контроль за уровнем Т4, ТТГ: 1 раз в год.

Определение ЛГ, ФСГ: в 12 лет перед началом эстрогенотерапии.

Контроль общего анализа крови, мочи: 1 раз в 12 мес.

Контроль биохимического анализа крови (креатинин. трансаминазы, электролиты, щелочная фосфотаза): 1 раз в 6 мес при лечении гормоном роста, 1 раз в год при лечении только эстрогенами.

Консультация отоларинголога с определением остроты слуха: 1 раз в 12—24 мес.

Наблюдение кардиолога, нефролога, ортодонта, ортопеда, отоларинголога и других врачей-специалистов: в зависимости от имеющихся заболеваний и пороков развития.

Наблюдение психолога: в зависимости от рекомендаций психолога. Обязательно в пубертатный период. Психотерапевтическое лечение должно быть направлено на коррекцию самооценки, поощрение пациенток к проявлению социальной активности, коррекцию трудностей с обучением. Особое внимание должно быть уделено планированию карьеры, подготовке к самостоятельной жизни с учетом всех имеющихся нарушений здоровья и информации о трудностях в обучении.

Коррекция внешних аномалий развития по показаниям

Профилактика и лечение ожирения

Родители девочек с СШТ должны быть предупреждены о возможном развитии ожирения и информированы о том, как научить ребенка вести здоровый образ жизни.

8. Ведение взрослых пациенток с СШТ

Взрослые пациенты с СШТ имеют высокий риск развития различных заболеваний и должны на-

doi: 10.14341/probl201460465-76

ходиться под пристальным наблюдением врачей всю жизнь. Своевременное медицинское вмешательство снижает риск развития ранней заболеваемости и смертности и улучшает качество жизни пациента.

Основной причиной повышения смертности больных с синдромом Шерешевского—Тернера является сердечно-сосудистая патология и в частности дилатация и разрыв аорты, второй по значимости причиной повышенной смертности являются злокачественные новообразования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Петеркова В.А., Волеводз Н.Н. Синдром Шерешевского–Тернера (патогенез, клиника, диагностика, лечение). / Методическое пособие для врачей. – М., 2009. [Dedov II, Peterkova VA, Volevodz NN. Turner syndrome (pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment). Handbook for doctors. Moscow; 2009.]
2. Дедов И.И., Волеводз Н.Н., Малиевский О.А., Петеркова В.А. Опыт использования отечественного препарата Растан при лечении детей с синдромом Шерешевского-Тернера. // Проблемы эндокринологии. 2010;56(3)11-15. [Dedov II, Volevodz NN, Malievskiĭ OA, Peterkova VA. Experience with the use of domestic somatotropin Rastan for the treatment of children with Turner syndrome. Problemy Endokrinologii. 2010;56(3):11-15.] doi: 10.14341/probl201056311-15
3. Волеводз Н.Н. Системные и метаболические эффекты гормона роста у детей с различными вариантами низкорослости: Автореф. дисс. ... докт.мед.наук. – М.; 2005. [Volevodz NN. Systemic and metabolic effects of growth hormone on children with different variants of stunting [Dissertation]. Moscow; 2005.]
4. Bondy CA. Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2007;92(1):10-25. doi: 10.1210/jc.2006-1374
5. Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Højbjerg Gravholt C. Prevalence, Incidence, Diagnostic Delay, and Mortality in Turner Syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006;91(10):3897-3902. doi: 10.1210/jc.2006-0558
6. Trolle C, Mortensen KH, Hjerrild BE, Cleemann L, Gravholt CH. Clinical care of adult Turner syndrome--new aspects. Pediatric Endocrinology Reviews. 2012;9 Suppl 2:739-749. PMID:22946288
7. Sybert VP, McCauley E. Turner's Syndrome. New England Journal of Medicine. 2004;351(12):1227-1238. doi: 10.1056/NEJMra030360
8. Saenger P, Wikland KA, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R, et al. Recommendations for the Diagnosis and Management of Turner Syndrome1. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2001;86(7):3061-3069. doi: 10.1210/jcem.86.7.7683
9. Baena N, De Vigan C, Cariati E, Clementi M, Stoll C, Caballin MR, et al. Turner syndrome: Evaluation of prenatal diagnosis in 19 European registries. American Journal of Medical Genetics. 2004;129A(1):16-20. doi: 10.1002/ajmg.a.30092
10. Ranke MB, Stubbe P, Majewski F, Bierich JR. Spontaneous Growth in Turner's Syndrome. Acta Paediatrica. 2008;77:22-30. doi: 10.1111/j.1651-2227.1988.tb10796.x
11. Volevodz N, Malievsky O, Peterkova V. Efficacy and safety of use of the domestic somatotropin «Rastan» in girls with Turner s syndrome. Hormone Research in Paediatrics, 2012;78(Suppl 1):324. DOI: 10.1159/000343184
12. Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R, Bryant J. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007 (1):CD003887. doi: 10.1002/14651858.CD003887.pub2
13. Lyon AJ, Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. Archives of Disease in Childhood. 1985;60(10):932-935. doi: 10.1136/adc.60.10.932
14. Gharib H, Cook DM, Saenger PH, Bengtsson BA, Feld S, Nippoldt TB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for Growth Hormone Use in Adults and Children--2003 Update. Endocrine Practice. 2003;9(1):64-76. doi: 10.4158/ep.9.1.64
15. Gravholt CH. Aspects of the treatment of Turner syndrome. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2001;2(10):1633-1647. doi: 10.1517/14656566.2.10.1633
16. Morin A., Guimarey L.M., Apezteguia M., Santucci Z.C. Adult height in Turner Syndrome girls after long-term growth hormone treatment. Medicina (B Aires) 2009;69(4):431-436. PMID:19770097
17. Pasquino AM, Pucarelli I, Segni M, Tarani L, Calcaterra V, Larizza D. Adult height in sixty girls with Turner syndrome treated with growth hormone matched with an untreated group. Journal of Endocrinological Investigation. 2014;28(6):350-356. doi: 10.1007/bf03347202
18. Soriano-Guillen L, Coste J, Ecosse E, Léger J, Tauber M, Cabrol S, et al. Adult Height and Pubertal Growth in Turner Syndrome after Treatment with Recombinant Growth Hormone. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2005;90(9):5197-5204. doi: 10.1210/jc.2005-0470
19. Stephure DK; Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of Growth Hormone Supplementation on Adult Height in Turner Syndrome: Results of the Canadian Randomized Controlled Trial. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2005;90(6):3360-3366. doi: 10.1210/jc.2004-2187
20. Van den Broeck J, Massa GG, Attanasio A, Matranga A, Chaussain J-L, Price DA, et al. Final height after long-term growth hormone treatment in Turner syndrome. The Journal of Pediatrics. 1995;127(5):729-735. doi: 10.1016/s0022-3476(95)70161-3
21. Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH, Rubin K, Ross JL, Fechner PY, et al. Growth Hormone Treatment of Early Growth Failure in Toddlers with Turner Syndrome: A Randomized, Controlled, Multicenter Trial. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2007;92(9):3406-3416. doi: 10.1210/jc.2006-2874
22. Ranke M.B., Wilton P. Growth homone therapy in KIGS: 10 years experience. Leipzig: Barth 1999.
23. Ranke MB, Lindberg A, Longás AF, Darendeliler F, Albertsson-Wikland K, Dunger D, et al. Major Determinants of Height Development in Turner Syndrome (TS) Patients Treated With GH: Analysis of 987 Patients From KIGS. Pediatric Research. 2007;61(1):105-110. doi: 10.1203/01.pdr.0000250039.42000.c9
24. Betts PR, Butler GE, Donaldson MDC, Dunger DB, Johnston DI, Kelnar CJH, et al. A decade of growth hormone treatment in girls with Turner syndrome in the UK. Archives of Disease in Childhood. 1999;80(3):221-225. doi: 10.1136/adc.80.3.221

doi: 10.14341/probl201460465-76

25. Hsu P-Y, Tung Y-C, Tsai W-Y, Lee J-S, Hsiao P-H. Effect of Growth Hormone Therapy on Adult Height of Children with Turner Syndrome. Journal of the Formosan Medical Association. 2008;107(9):704-709. doi: 10.1016/s0929-6646(08)60115-1
26. Khadilkar VV, Khadilkar AV, Nandy M, Maskati GB. Growth hormone in Turner syndrome. Indian Pediatrics. 2006;43(3):236-240. PMID:16585818
27. Carel J-C, Mathivon L, Gendrel C, Ducret J-P, Chaussain J-L. Near Normalization of Final Height with Adapted Doses of Growth Hormone in Turner's Syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1998;83(5):1462-1466. doi: 10.1210/jcem.83.5.4777
28. Hochberg Z, Zadik Z. Final height in young women with Turner syndrome after GH therapy: an open controlled study. European Journal of Endocrinology. 1999;141(3):218-224. doi: 10.1530/eje.0.1410218
29. Rosenfeld RG, Attie KM, Frane J, Brasel A, Burstein S, Cara JF, et al. Growth hormone therapy of Turner's syndrome: Beneficial effect on adult height. The Journal of Pediatrics. 1998;132(2):319-324. doi: 10.1016/s0022-3476(98)70452-4
30. Sas TCJ, de Muinck Keizer-Schrama SMPF. Turner's Syndrome: A Paediatric Perspective. Hormone Research. 2001;56(Suppl. 1):38-43. doi: 10.1159/000048133
31. Quigley CA, Crowe BJ, Anglin DG, Chipman JJ. Growth Hormone and Low Dose Estrogen in Turner Syndrome: Results of a United States Multi-Center Trial to Near-Final Height. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2002 May;87(5):2033-2041. doi: 10.1210/jc.87.5.2033
32. Nadeem M, Roche EF. Bone health in children and adolescent with Turner syndrome. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2012;25(9-10). doi: 10.1515/jpem-2012-0088
33. Knickmeyer RC. Turner syndrome. Current Opinion in Neurology. 2012;25(2):144-149. doi: 10.1097/WCO.0b013e3283515e9e
34. Ranke MB, Schweizer R, Martin DD, Ehehalt S, Schwarze C-P, Serra F, et al. Analyses from a Centre of Short- and Long-Term Growth in Turner's Syndrome on Standard Growth Hormone Doses Confirm Growth Prediction Algorithms and Show Normal IGF-I Levels. Hormone Research in Paediatrics. 2012;77(4):214-221. doi: 10.1159/000336806

doi: 10.14341/probl201460465-76