

## СТАН ТИРЕОЇДНОЇ ФУНКЦІЇ У ДІВЧАТ ІЗ СИНДРОМОМ ШЕРЕШЕВСЬКОГО-ТЕРНЕРА З РІЗНИМ КАРІОТИПОМ

Н.Б.Зелінська<sup>1</sup>, І.Ю.Шевченко<sup>1</sup>, Є.В.Глоба<sup>1</sup>, Н.Л.Погадаєва<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

<sup>2</sup>Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» МОЗ України, м. Київ



**Зелінська Наталія Борисівна**

д-р мед. наук, зав. відділу дитячої ендокринології  
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А  
Тел.: (044) 254-34-68  
E-mail: znb@ukr.net



**Шевченко Ірина Юрївна**

наук. співр. відділу дитячої ендокринології  
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А  
Тел.: (044) 254-34-68  
E-mail: ish31@mail.ru

### ВСТУП

Синдром Шерешевського-Тернера (СШТ) часто поєднується з автоімунними захворюваннями, надто кишечника та автоімунним тиреоїдитом (АІТ), які у цих хворих розвиваються набагато частіше, ніж у жінок з нормальним каріотипом [1, 2]. Незважаючи на те, що тісний зв'язок між СШТ і розвитком автоімунних захворювань добре відомий і широко вивчається, імунопатогенетичний механізм цього процесу залишається не до кінця вивченим. Нещодавні дослідження показали, що пацієнти із СШТ не мають достатньої кількості імуногенних маркерів ризику розвитку автоімунних процесів [1, 3]. За даними італійських вчених Lleo A. та ін. [1] втрата довгого плеча хромосоми X може призвести до дефекту імунної регуляції, а відсутність другої нормальної хромосоми X додатково зумовлює формування автоімунних захворювань, тому найбільш частою супутньою патологією в пацієнтів із СШТ є автоімунний тиреоїдит Хашимото і целиакія. Так, за даними різних авторів автоімунний тиреоїдит діагностують у 12,5 – 51%, а целиакію – у 14% хворих на СШТ [4 - 7]. За даними Goldacre M.J. та ін. [6] існує також підвищений ризик розвитку декількох інших автоімунних захворювань, включаючи хворобу Крона (в 5,3%) та виразковий коліт (в 3,9%). За іншими даними [4-6] гіпотиреоз має місце у 11,4 – 21,2% дівчат із СШТ. Найбільш радикальною щодо частоти АІТ за СШТ є думка Elsheikh M. та ін. [8], які вважають, що всі жінки із цією патологією мають автоантитіла (АТ) до щитовидної залози і тому в них необхідно щорічно перевіряти АТ і тиреотропний гормон (ТТГ), починаючи з віку 10 років. У разі виявлення

підвищеного рівня АТ до щитовидної залози, а саме АТ до тиреоїдної пероксидази (АТПО), надалі слід щорічно вимірювати рівень в крові ТТГ, щоб вчасно діагностувати гіпотиреоз і проводити відповідну замісну терапію препаратами лівотироксину, щоб уникнути пов'язаних з ним ускладнень, зокрема, ожиріння, гіперхолестеринемії тощо.

**Метою** нашого дослідження було визначення частоти порушень функції щитовидної залози та підвищеного рівня АТПО в дітей із СШТ.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Для виконання мети дослідження ми використовували дані національного реєстру дітей із затримкою зросту, який було створено у 2004 році [9], що оновлюється щороку і в якому містяться дані про хворих на СШТ. Реєстр містить інформацію щодо віку дитини на момент встановлення діагнозу СШТ, результати загальних клінічних обстежень (зріст (см), ступінь затримки зросту (SD), маса тіла (кг), індекс маси тіла (кг/м<sup>2</sup>), стадія статевого розвитку за Таннером [10, 11]), а також інших обстежень, які дозволяють підтвердити діагноз (каріотип, огляд генетика, наявність вроджених вад розвитку та компонентів СШТ, результати досліджень відповідно до протоколу [10] гормональних (фолікулостимулюючого гормону, лютеїнізуючого гормону, соматотропного гормону, з проведенням стимулюючих проб, інсуліноподібного фактору росту-I, ТТГ, вільного тироксину (вТ4), АТПО), інструментальних (УЗД органів черевної порожнини, нирок, органів малого тазу) та рентгенологічних (кістковий вік). Також зазначено

дані щодо лікування препаратами соматропіну (вік початку лікування, тривалість лікування, доза та торгова назва препарату). Первинні реєстраційні карти заповнювались дитячими ендокринологами з усіх регіонів України, з щорічним оновленням даних щодо динаміки фізичного і статевого розвитку, змін гормональних показників, кісткового віку, тощо.

Було проведено ретроспективний аналіз за період з 2005 по 2015 роки 543 реєстраційних карт дівчат із СШТ, віком від 8 місяців до 17 років включно.

Крім того, більш поглиблене обстеження було проведено 379 дівчатам із СШТ різного віку, які проходили амбулаторне чи стаціонарне лікування в Українському науково-практичному центрі

ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України та Національній дитячій спеціалізованій лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України.

З метою вивчення функціонального стану щитовидної залози у хворих на СШТ з різним каріотипом визначали рівні ТТГ, вТ4, АТПО в сироватці крові 379 дівчат із СШТ. Відповідно до рекомендацій Американської тиреоїдної асоціації (ATA) та настанов Американської Національної академії клінічної біохімії щодо лабораторної діагностики і моніторингу захворювань щитовидної залози [12, 13] нормальним вважали рівень ТТГ < 2,5 мкОд/мл (при нормі 0,4–4,2 мкОд/мл),

Таблиця 1

Кількість обстежених дівчат із СШТ різних за віком

Вікова група	Вік	Кількість хворих
1	до 1 року	4
2	1–3 роки	10
3	4–7 років	42
4	8–11 років	78
5	12–17 років	245
ВСЬОГО		379

мінімальну тиреоїдну недостатність діагностували за вмісту ТТГ від 2,5 до 4,2 мкОд/мл і нормальному вмісту вТ4 (норма 0,61 – 1,12 пг/мл), субклінічний гіпотиреоз – за показників ТТГ понад норму (> 4,2 мкОд/мл) за нормального рівня вТ4, маніфестний гіпотиреоз – у разі зниженого рівня вТ4 (< 0,61) і підвищеного ТТГ (> 4,2 мкОд/мл), субклінічний гіпертиреоз – при зниженому рівні ТТГ (< 0,4 мкОд/мл) і нормальному вТ4. Кількість обстежених дітей різних вікових груп представлено у табл. 1.

Залежно від варіанту каріотипу дівчат із СШТ поділили на 3 групи. До першої групи увійшли хворі з каріотипом 45,X (n=219); до другої групи – із мозаїчним варіантом каріотипу 45,X/46,XX (n=81); до третьої групи – дівчата зі структурними аномаліями хромосоми X: 46,Xi(Xq), 45,X/46,Xi(Xq), 45,X/46X+mar, 46,X,del(X)(Xq) і 45,X/46Xdel (n=79).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою стандартних методів статистичного аналізу з використанням програмного забезпечення для персонального комп'ютера: Microsoft Excel і Statistica 6.0. Для представлення отриманих даних використовували методи описової статистики. Виконана перевірка відповідності розглянутих змінних нормальному розподілу

за критерієм Колмогорова-Смирнова. Розподіл досліджуваної ознаки вважали нормальним за умови  $p > 0,05$ . Дані аналізувалися за допомогою параметричних методів статистики. Результати представлені як середнє значення (M) ± стандартне відхилення (S), за необхідності вказаний довірчий інтервал (ДІ). Також оцінювали частоту випадків у відсотках. Для порівняння двох вибірок застосували t-критерій Стюдента, різницю вважали вірогідною за умови  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження тиреоїдної функції у дівчат із СШТ

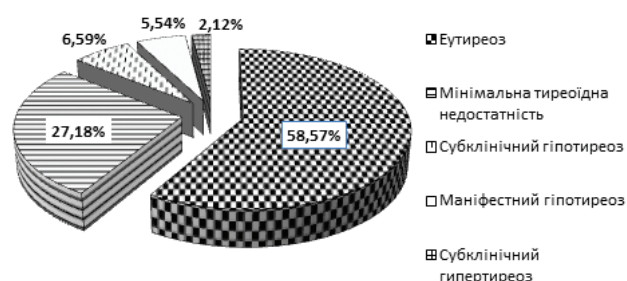
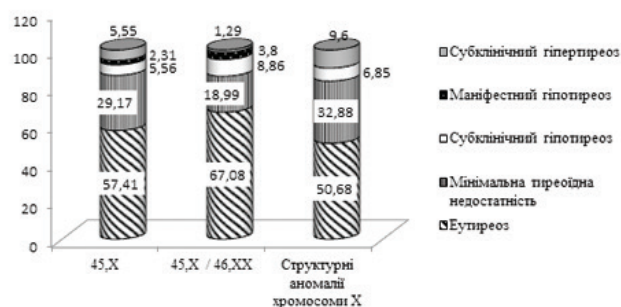


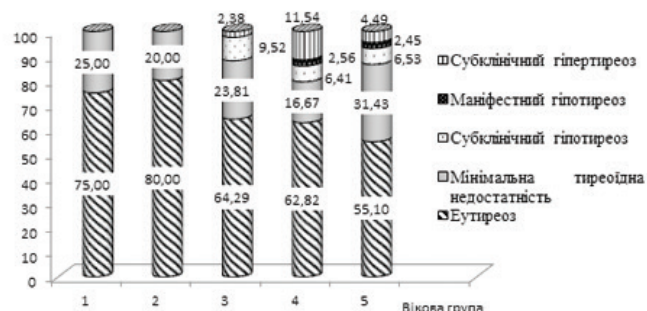
Рис. 1. Функціональний стан щитовидної залози у дівчат із СШТ (% хворих)

показало, що середній рівень ТТГ становив  $2,74 \pm 1,89$  [2,55; 2,93] мкОд/мл. У найбільшій кількості дівчат ( $n = 222$ ) відмічався нормальний вміст ТТГ ( $1,75 \pm 0,53$  [1,68; 1,82] мкОд/мл), значна частина всіх обстежених пацієнтів ( $n = 103$ ) мали мінімальну тиреоїдну недостатність (ТТГ складав  $3,33 \pm 0,57$  [3,22; 3,44] мкОд/мл за нормального рівня вТ4 ( $1,01 \pm 0,55$  [0,94; 1,07] пг/дл), у 25 дівчат виявлено субклінічний гіпотиреоз (ТТГ –  $5,06 \pm 0,63$  [4,79; 5,32] мкОд/мл за нормального рівня вТ4 –  $1,07 \pm 0,29$  [1,02; 1,12] пг/дл), у 21 дівчинки виявлено маніфестний гіпотиреоз (ТТГ –  $8,56 \pm 2,23$  [7,54; 9,58] мкОд/мл) і у 8 – субклінічний гіпертиреоз (ТТГ –  $0,30 \pm 0,12$  [0,20; 0,41] мкОд/мл за нормального рівня вТ4 –  $1,02 \pm 0,16$  [0,87; 1,09] пг/дл). Розподіл дівчат із СШТ за станом тиреоїдної функції представлено на рис. 1. Таким чином, тиреоїдна дисфункція, що потребує відповідної медикаментозної корекції, має місце в 41,43 % дівчат із СШТ в українській популяції.

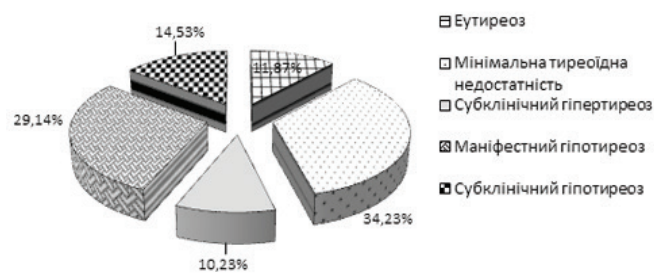


**Рис. 2.** Функціональний стан щитовидної залози у дівчат із СШТ залежно від кариотипу (% хворих)

Аналіз тиреоїдної функції залежно від кариотипу показав, що найбільша кількість дівчат з нормальною функцією щитовидної залози мали кариотип 45,X/46,XX, найменша – структурні аномалії



**Рис. 3.** Функціональний стан щитовидної залози у дівчат із СШТ різного віку (% хворих)

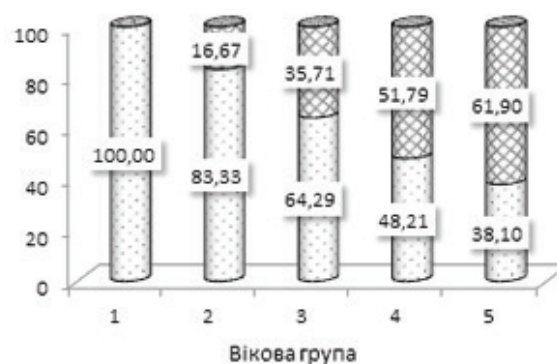


**Рис. 4.** Функціональний стан щитовидної залози за наявності підвищеного рівня АТПО (% хворих)

хромосоми X. Серед хворих зі структурними аномаліями хромосоми X було найбільше випадків мінімальної тиреоїдної недостатності і субклінічного гіпертиреозу, але був відсутній маніфестний гіпотиреоз. Субклінічний гіпертиреоз найрідше діагностували у хворих з мозаїчним варіантом кариотипу (рис. 2).

Аналіз показників тиреоїдної функції у дівчат різного віку показав, що кількість хворих з еутиреозом зменшується з віком, і у віці старше 12 років відмічається їх мінімальна кількість, з одночасною найбільшою кількістю різних розладів функції щитовидної залози (у 44,90%), зокрема мінімальної тиреоїдної недостатності. Маніфестний гіпотиреоз виявляли тільки у 4-й і 5-й вікових групах, тобто у дівчат старших 8 років. У дітей молодших за 3 роки виявляли лише субклінічний гіпотиреоз

Майже у кожній другій хворій із СШТ (48, 45%) було виявлено підвищений рівень АТПО, що підтверджує високу частоту аутоімунних порушень за цієї патології. Найбільшу кількість діагностично



**Рис. 5.** Рівень АТПО у дівчат із СШТ різного віку (% хворих)



значущого підвищення вмісту АТПО було виявлено за структурних аномалій хромосоми X (у 52,00 % пацієнтів), найменшу – за каріотипу 45,X/46,XX (у 45,00 % пацієнтів), за каріотипу 45,X підвищений рівень АТПО спостерігався у 48,98 % пацієнтів.

Серед дівчат із СШТ, які мали підвищений рівень АТПО, найчастіше визначали мінімальну тиреоїдину недостатність і маніфестний гіпотиреоз, майже однакова кількість дівчат мали субклінічний гіпертиреоз, субклінічний гіпотиреоз і нормальну функцію щитовидної залози (рис. 4).

Кількість пацієнтів з підвищеним рівнем АТПО достовірно ( $p < 0,05$ ) зростає з віком і є найбільшою у віці старше за 12 років (рис. 5).

Значна кількість пацієнтів з СШТ, у яких наявні різні порушення тиреоїдної функції і підвищені рівні АТПО, що прогресують з віком, обґрунтовує необхідність обов'язкового визначення ТТГ і АТПО щорічно, в дітей понад 8 років з метою своєчасного лікування виявлених порушень, зокрема гіпотиреозу.

### ВИСНОВКИ

1. Порушення тиреоїдної функції мають 41,43% дівчат із СШТ в українській популяції, зокрема 27,18% – мінімальну тиреоїдну недостатність, 6,59% – субклінічний гіпотиреоз, 5,54 % – маніфестний гіпотиреоз, 2,12% – субклінічний гіпертиреоз.

2. Найбільша кількість дівчат з еутиреозом мали каріотип 45,X/46,XX, найменша – структурні аномалії хромосоми X.

3. З віком зростає кількість хворих з розладами тиреоїдної функції, її виявляли вже в 44,90% хворих віком понад 12 років.

4. Підвищений рівень АТПО виявлено у 48,45% хворих із СШТ і є найбільшою у віці старше за 12 років. Найбільш часто за структурних аномалій хромосоми X, найменше – за каріотипом 45,X/46,XX.

5. Враховуючи високу частоту розладів щитовидної залози у хворих на СШТ, необхідно щорічно проводити визначення показників ТТГ і АТПО у дітей старше 8 років з метою своєчасного лікування виявлених порушень, зокрема гіпотиреозу.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Lleo A. Autoimmunity and Turner's syndrome. / A. Lleo, L. Moroni; L. Calzari; P. Invernizzi // *Autoimmun Rev.* – 2012. – Vol. 11(6-7). – P. 538-543
2. Bakalov V. K. Autoimmune disorders in women with Turner syndrome and women with karyotypically normal primary ovarian insufficiency [Text] / V. K.

- Bakalov, L. Gutin, C.M. Cheng et al. // *J. Autoimmun.* – 2012. – Vol. 38 (4). – P. 315-321
3. Larizza D. Autoimmune stigmata in Turner syndrome: when lacks an X chromosome [Text] / D. Larizza, V. Calcaterra, M. Martinetti // *J. Autoimmun.* – 2009. – Vol. 33(1). – P. 25-30
4. Wikiera B. The prevalence of thyro-peroxidase antibodies and thyroid function in Turner's syndrome [Text] / B. Wikiera, E. Barg, A. Konieczna et al. // *Endokrynol. Diabetol. Chor. Przemiesny. Materii Wieku Rozw.* – 2006. – Vol. – 12(3). – P. 190-191
5. Grossi A. Endocrine autoimmunity in Turner syndrome [Text] // A. Grossi, A. Crinò, R. Luciano et al. // *Ital. J. Pediatr.* – 2013. – Vol. 39. – P. 79
6. Goldacre M.J. Turner syndrome and autoimmune diseases: record-linkage study [Text] // M.J. Goldacre, O.O. Seminog // *Arch. Dis. Child.* – 2014. – Vol. 99(1). – P. 71-73
7. McCarthy K. Turner Syndrome in Childhood and Adolescence [Text] // K. McCarthy, C. A. Bondy // *Expert. Rev. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 3 (6). – P. 771-775
8. Elsheikh M. Turner's Syndrome in Adulthood [Text] / M. Elsheikh, D.B. Dunger, G.S. Conway G.S. et al. // *Endocrine Reviews.* – 2002. – Vol. 23 (1). – P. 120-140.
9. Наказ МОЗ № 84 від 16.02.2004 року «Про створення реєстру дітей, хворих на гіпофізарний нанізм».
10. Наказ МОЗ № 55 від 03.02.2009 року «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія»».
11. Наказ № 254 від 27.04.2006 року «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія»».
12. Garber J.R. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: Cosponsored by the American association of clinical Endocrinologists and the American thyroid association [Text] / J. R. Garber, R. H. Cobin et al // *ATA/AACE guidelines for hypothyroidism in adults, Endocr. Pract.* – 2012. – Vol. 18 (6). – P. 988-1028.
13. Baloch Z. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease [Text] / Z. Baloch, P. Carayon, B., Conte-Devolx et al // *Thyroid.* – 2003. – Vol. 13 (1). – P. 3-126.

## РЕЗЮМЕ

**Стан тиреоїдної функції у дівчат із синдромом Шерешевського-Тернера з різним каріотипом**  
*Н.Б.Зелінська<sup>1</sup>, І.Ю.Шевченко<sup>1</sup>, Є.В.Глоба<sup>1</sup>,  
 Н.Л.Погадаєва<sup>2</sup>*

**Мета дослідження** – визначення частоти порушень функції щитовидної залози та підвищеного рівня антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТПО) в дітей із СШТ.

**Матеріали і методи.** Проведено аналіз рівнів ТТГ, вТ4, АТПО в сироватці крові 379 дівчат із СШТ у віці від 8 місяців до 17 років. Аналіз показників проводили залежно від каріотипу і віку дитини за даними національного реєстру дітей із затримкою зросту і власних досліджень.

**Результати та обговорення.** Порушення тиреоїдної функції визначено у 41,43% дівчат із СШТ, зокрема у 27,18% – мінімальну тиреоїдну недостатність, у 6,59% – субклінічний гіпотиреоз, у 5,54% – маніфестний гіпотиреоз, у 2,12% – субклінічний гіпертиреоз. Найбільша кількість хворих з різними порушеннями функції щитовидної залози – 44,90% спостерігалась у віці старше 12 років та у разі структурних аномалій хромосоми Х. Підвищений рівень АТПО виявлено у 48,45% хворих із СШТ, зокрема найбільша кількість (у 52,00%) було виявлено за структурних аномалій хромосоми Х. Кількість пацієнтів з підвищеним рівнем АТПО достовірно ( $p < 0,05$ ) зростає з віком і є найбільшою у віці старше за 12 років (у 61,90%).

**Ключові слова:** синдром Шерешевського-Тернера, діти, каріотип, щитовидна залоза, АТПО.

## РЕЗЮМЕ

**Состояние функции щитовидной железы у девочек с синдромом Шерешевского-Тернера с различным кариотипом**  
*Н.Б. Зелинская<sup>1</sup>, И.Ю. Шевченко<sup>1</sup>, Е.В. Глоба<sup>1</sup>, Н.Л. Погадаева<sup>2</sup>*

**Цель исследования** – определение частоты нарушений функции щитовидной железы и повышенного уровня антител к тиреоидной пероксидазе (АТПО) у детей с СШТ.

**Материалы и методы.** Проведен анализ уровней ТТГ, вТ4, АТПО в сыворотке крови 379 девочек с СШТ в возрасте от 8 месяцев до 17 лет. Анализ проводили в зависимости от кариотипа и возраста ребенка с использованием данных национального реестра детей с задержкой роста и собственных исследований.

**Результаты и обсуждение.** Нарушение функции

щитовидной железы выявлено у 41,43% девочек с СШТ, в частности у 27,18% – минимальная тиреоидная недостаточность, у 6,59% – субклинический гипотиреоз, у 5,54% – манифестный гипотиреоз, у 2,12% – субклинический гипертиреоз. Наибольшее количество больных с различными нарушениями функции щитовидной железы – 44,90% наблюдалось в возрасте старше 12 лет и в случае структурных аномалий хромосомы Х. Повышенный уровень АТПО обнаружен у 48,45% больных с СШТ, в частности наибольшее количество (у 52,00%) при структурных аномалиях хромосомы Х. Количество пациентов с повышенным уровнем АТПО достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличивается с возрастом и является максимальным у девочек старше 12 лет (у 61,90%).

**Ключевые слова:** синдром Шерешевского-Тернера, дети, кариотип, щитовидная железа, АТПО.

## SUMMARY

**Status of thyroid function in girls with Turner's syndrome with different karyotypes**

*N.Zelinskaya<sup>1</sup>, I. Shevchenko<sup>1</sup>, E.Globo<sup>1</sup>,  
 N.Pogadaeva<sup>2</sup>*

**Objective** – determining the frequency of thyroid dysfunctions and increased levels of antibodies to thyroid peroxidase (ATPO) in children with Turner syndrome (TS).

**Materials and methods.** The analysis of the TSH, vT4, ATPO levels in the blood serum of 379 girls with TS aged from 8 months to 17 years. The analysis was performed according to the karyotype and age of the child using the national registry data children with delayed growth and their own research.

**Results and discussion.** Thyroid function was detected in 41.43% of girls with TS, in particular 27,18% – the minimal thyroid insufficiency, 6,59% – subclinical hypothyroidism, 5,54% – overt hypothyroidism, 2,12% – subclinical hyperthyroidism. The largest of patients with various disorders of the thyroid gland – 44,90% was observed over the age of 12 years and in the case of structural abnormalities of chromosome X. Elevated levels of antibodies to thyroid peroxidase was found in 48,45% of patients with TS, in particular, the largest (y 52, 00%) with structural abnormalities of chromosome X. The number of patients with elevated TPO antibodies significantly ( $p < 0,05$ ) increases with age and is highest among girls older than 12 years (from 61,90%).

**Key words:** Turner's syndrome, children, karyotype, thyroid, ATPO.

*Дата надходження до редакції 02.03.2016 р.*