

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права
УДК: 616-007:575.224.23-053.2-08(043.5)

ПЕСКОВАЯ
Надежда Александровна

**ЛЕЧЕНИЕ НИЗКОРОСЛОСТИ У ДЕТЕЙ
С СИНДРОМОМ ТЕРНЕРА**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.02 – эндокринология

Минск 2024

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: Солнцева Анжелика Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, директор государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»

Официальные оппоненты: Шепелькевич Алла Петровна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры эндокринологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Парамонова Нэлла Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий 2-й кафедрой детских болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Защита состоится 18 сентября 2024 года в 14.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.10 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220083, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83; e-mail: uchsovets@bsmu.by; тел.: 8 (017) 302 16 21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан 14 июня 2024 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.18.10,
кандидат медицинских наук, доцент



Е.И. Шишко

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Тернера (СТ) – распространенное генетическое заболевание, в основе которого лежит наличие одной интактной X-хромосомы и полное или частичное отсутствие второй половой хромосомы [Gravholt С. Н. et al., 2017]. Частота встречаемости синдрома в разных популяциях составляет от 25 до 210 случаев на 100 000 фенотипических новорожденных девочек [Gravholt С. Н. et al., 2017; Cui X., 2018].

Клинические проявления заболевания включают низкорослость, гипергонадотропный гипогонадизм, стигмы эмбриогенеза, врожденные пороки развития сердца и мочеполовой системы, скелетные аномалии, нейросенсорную тугоухость, аутоиммунные заболевания, что требует мультидисциплинарного терапевтического подхода к данной категории пациентов [Gravholt С. Н., 2023].

Лечение детей с СТ направлено на достижение показателей конечного роста, близких к нижнему диапазону для здоровых женщин, формирование вторичных половых признаков с установлением регулярного менструального цикла, профилактику метаболических нарушений и остеопороза [Stephure D., 2005; Klein K., 2018; Bäckeljauwa P., 2021]. При своевременном назначении комбинированной терапии соматотропным гормоном (СТГ) в сочетании с эстрогенами удается увеличить конечный рост девочек с СТ, улучшить качество их жизни и социальную адаптацию [Wasniewska M., 2013; Gravholt С. Н. et al., 2017; Dantas N., 2021]. Многочисленные исследования показали переменный ответ на лечение лекарственными препаратами соматропина: прибавка роста детей с СТ составляет 3–16 см по отношению к прогнозируемым показателям [van Pareren Y. K., 2003; Stephure D., 2005; Wasniewska M., 2013; Deal C., 2018; Dantas N., 2021; Bäckeljauwa P., 2023]. На сегодняшний день четкие предикторы эффективности применения СТГ при СТ в зависимости от варианта кариотипа, наличия пубертатного развития не установлены, предметом дискуссии остается возраст начала, режим дозирования и продолжительность гормонотерапии [Gravholt С. Н. et al., 2017]. Не определены маркеры спонтанного пубертата и оптимальный возраст старта заместительной терапии половыми гормонами у пациентов с СТ, получающих лечение лекарственными препаратами гормона роста (ГР) [Gravholt С. Н., 2023].

Все вышеизложенное обусловило необходимость выполнения комплексного научного исследования с целью установления факторов прогноза эффективности применения лекарственных препаратов соматропина у детей с СТ, что позволит персонализировать проводимое лечение для достижения максимального результата.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Работа выполнена в рамках задания «Разработать методы диагностики генетических форм низкорослости и лечения детей с низким ростом при рождении или ростом ниже возрастной нормы» отраслевой научно-технической программы «Здоровье матери и ребенка – основа здоровья нации», 2018–2021 гг. (№ государственной регистрации 20181734).

Тема диссертационного исследования соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь (Указ Президента Республики Беларусь «О приоритетных направлениях научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 годы» от 22.04.2015 г. № 166, постановление Совета Министров Республики Беларусь «О приоритетных направлениях научных исследований Республики Беларусь на 2016–2020 годы» от 12.03.2015 г. № 190, Указ Президента Республики Беларусь «О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы» от 07.05.2020 г. № 156), Государственной программе «Здоровье народа и демографическая безопасность» на 2021–2025 гг.

Цель, задачи, объект и предмет исследования

Цель исследования: на основании комплексной оценки параметров антропометрического, метаболического и гормонального статусов установить факторы, определяющие эффективность лечения низкорослости у детей с синдромом Тернера, и разработать модели прогноза ростового ответа для персонифицированной гормональной терапии.

Для реализации поставленной цели определены **задачи:**

1. Проанализировать основные эндокринные нарушения у детей с СТ в зависимости от варианта кариотипа и возраста.
2. Выявить особенности метаболического статуса, параметров композиционного состава тела и минеральной плотности костной ткани (МПК) у детей с СТ в зависимости от наличия признаков пубертата.
3. Оценить динамику и достигнутые в результате применения препаратов соматропина показатели конечного роста у детей с СТ с разными вариантами кариотипа.
4. Определить предикторы ростового ответа и разработать модели прогнозирования эффективности терапии лекарственными препаратами соматропина у детей с СТ на основе долечебных антропометрических показателей и их динамики на первом году применения ГР.

Объект исследования: 192 пациента с СТ; 89 девочек группы контроля; медицинская документация, образцы крови.

Предмет исследования: клинические проявления; анамнестические данные (генетический рост, возраст кариотипирования с указанием варианта кариотипа, возраст начала и вариант (спонтанный или индуцированный) пубертата, данные о лечении лекарственными препаратами соматропина и заместительной эстрогенотерапии, сопутствующие заболевания); показатели метаболического и гормонального статуса; параметры МПК и композиционного состава тела, ультразвуковые характеристики щитовидной железы (ЩЖ) и органов малого таза.

Научная новизна

Выделены особенности основных эндокринных нарушений у детей с СТ: значительное отставание параметров роста от среднепопуляционных (медиана коэффициента стандартного отклонения (SDS) роста $-2,80$), высокая частота дисфункции ЩЖ (57,4% (95% ДИ 49,9–64,6%)) с пиком манифестации в возрастном диапазоне 11,5–14,0 лет, задержка полового созревания у 79,0% (95% ДИ 71,9–85,0%), отсутствие самостоятельного регулярного менструального цикла у 94,3% (95% ДИ 89,1–97,5%) пациентов с СТ. Определено сочетание тиреоидной гипофункции с повышением уровня антител к тиреоидной пероксидазе (АТ к ТПО) и эхоскопическими признаками тиреоидита, что указывает на роль аутоиммунного компонента в изменении функционального состояния ЩЖ.

В качестве маркеров спонтанного пубертатного развития детей с СТ, наряду с вариантом кариотипа, выделены гормональные показатели: уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в возрасте старше 10 лет, значения антимюллера гормона (АМГ) и ингибина В.

Представлена характеристика метаболического статуса девочек с СТ на основании комплексной оценки лабораторных параметров, показателей композиционного состава тела и МПК, отражающая раннее формирование метаболических нарушений и дефицита МПК в допубертате.

Дана оценка эффективности терапии лекарственными препаратами соматропина у детей с СТ и установлены наиболее значимые факторы, определяющие ростовой прогноз. Разработаны математические модели и классификационные схемы, позволяющие с высокой степенью вероятности прогнозировать эффективность терапии лекарственными препаратами соматропина у детей с СТ на основе долечебных антропометрических показателей и их динамики на первом году применения ГР.

Положения, выносимые на защиту

1. У детей с СТ вне зависимости от варианта кариотипа исходные параметры роста характеризуются значительным отставанием от среднепопуляционных показателей. Непрерывная терапия лекарственными препаратами соматропина при данной хромосомной аномалии достоверно

улучшает ростовые показатели с максимальной прибавкой на первом году лечения без достижения среднепопуляционных значений конечного роста.

2. Гипергонадотропный гипогонадизм и заболевания ЩЖ – основные эндокринные нарушения при СТ вне зависимости от варианта кариотипа. Самостоятельное половое развитие отмечается у 21,0% (95% ДИ 15,0–28,1%), регулярный менструальный цикл – у 5,7% (95% ДИ 2,5–10,9%) девочек с данной хромосомной аномалией. Дисфункция ЩЖ регистрируется более чем у половины детей с СТ с пиком манифестации в возрастном диапазоне 11,5–14,0 лет; наиболее частой тиреоидной патологией является субклинический гипотиреоз, ассоциированный с аутоиммунным поражением.

3. Изменение количественных и качественных показателей антропометрического статуса и метаболические нарушения, такие как рост уровня инсулина, индекса инсулинорезистентности НОМА-IR, дислипидемия, формируются у девочек с СТ в допубертате. У детей с данной хромосомной аномалией регистрируется высокая частота дефицита МПК со снижением денситометрических показателей вне зависимости от стадии пубертата и недостаточным приростом костной плотности без достижения целевых показателей в период полового созревания.

4. Наиболее значимыми факторами, определяющими ответ на терапию лекарственными препаратами соматропина у детей с СТ, являются SDS роста до лечения и возраст начала пубертата. К индикаторам эффективности применения лекарственных препаратов ГР, оцениваемым после первого года лечения, относятся динамика SDS роста и SDS скорости роста. Прогностические модели и классификационные схемы, разработанные на основе долечебных антропометрических показателей и их динамики на первом году применения ГР, могут использоваться для определения эффективности гормональной терапии с учетом возраста начала пубертата.

Личный вклад соискателя ученой степени

Автором совместно с научным руководителем сформулирована основная гипотеза исследования, поставлены цель и задачи, определены пути их реализации и объем исследования. Соискателем самостоятельно проведен патентно-информационный поиск с анализом научных источников по теме диссертационной работы. Автором лично выполнена выкопировка данных из 192 медицинских карт амбулаторного пациента (форма 025/у-07) детей, включенных в ретроспективный этап работы. Проведен отбор пациентов, формирование групп исследования, получено информированное согласие родителей (законных представителей) для участия в исследовании. Организованы и осуществлены все этапы исследования, включая сбор анамнеза, определение антропометрических показателей, оформление документации. Совместно с врачами-специалистами государственного

учреждения «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения» (ГУ РЦМРиБ) выполнены лабораторные и инструментальные исследования. Соискателем создана компьютерная база данных детей с СТ и группы контроля, выполнена статистическая обработка и интерпретация полученных результатов, разработаны прогностические модели и классификационные схемы для определения эффективности применения лекарственных препаратов соматропина у детей с СТ (консультант: канд. техн. наук, доцент кафедры моделирования и проектирования учреждения образования «Белорусский государственный аграрный технический университет» А. П. Мириленко).

Основные научные результаты диссертации изложены в статьях в научных рецензируемых журналах (степень участия 85–90%) [1–А, 2–А, 3–А, 4–А], в сборниках рецензируемых научных работ (степень участия 85–90%) [5–А, 6–А, 7–А, 8–А, 9–А], тезисах докладов и материалах конференций (степень участия 90%) [10–25–А]; инструкции по применению (степень участия 80%) [26–А].

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты диссертационного исследования доложены на Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Белорусский эндокринологический форум: современные лечебно-диагностические технологии в клинической практике» (Минск, 2019); XI Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» (Минск, 2019); IV (XXVII) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2021); ежегодных Европейских конгрессах детских эндокринологов (Вена, Австрия, 2019; online, 2021; Рим, Италия, 2022); ежегодных Европейских эндокринологических конгрессах (Барселона, Испания, 2018; Лион, Франция, 2019; online, 2020; online, 2021); научных сессиях учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, 2018–2023); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний эндокринной системы» (Минск, 2023).

Автором разработана инструкция по применению «Метод лечения детей с генетическими формами низкорослости» (регистрационный № 063-0621, утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь 22.07.2021). Результаты диссертационного исследования внедрены в работу учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

и учреждений здравоохранения Республики Беларусь, что подтверждено 7 актами внедрения.

Опубликованность результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 26 печатных работ: 9 статей, из которых 4 (2,36 авторского листа) – в рецензируемых научных журналах, соответствующих п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, 5 (1,65 авторского листа) – в сборниках научных трудов, рекомендованных ВАК Республики Беларусь для опубликования результатов диссертаций; 7 публикаций (0,91 авторского листа) в сборниках материалов конференций; 9 публикаций (0,49 авторского листа) в сборниках тезисов докладов; 1 инструкция по применению.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из перечня сокращений и условных обозначений, введения, общей характеристики работы, основной части, в которую входят главы, посвященные аналитическому обзору литературы, описанию материалов и методов исследования, 3 главы собственных исследований, глава, посвященная обсуждению результатов, заключения, библиографического списка (173 научные работы), списка публикаций соискателя ученой степени, приложений. Работа изложена на 167 страницах компьютерного текста, содержит 59 таблиц и 24 рисунка.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования

Диссертация выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет», на базе эндокринологического отделения ГУ РЦМРиБ в период с 2017 по 2022 год.

Дизайн исследования. Исследование проведено в два этапа:

1-этап: продольное, с ретроспективным сбором данных исследование по установлению особенностей антропометрического, тиреоидного статусов, особенностей полового созревания и с оценкой эффективности гормональной терапии низкорослости у детей с СТ с разными вариантами кариотипа;

2-й этап: клиническое, с одномоментными разделами, контролируемое исследование параметров антропометрии и композиционного состава тела, показателей метаболического, гормонального статусов, общей минерализации костной ткани; оценка их взаимосвязи с наличием пубертатного развития у детей с СТ с разными вариантами хромосомных нарушений в зависимости от возраста.

В основную группу исследования включены 192 пациента с СТ, наблюдавшиеся в эндокринологическом отделении ГУ РЦМРиБ в период

с 2000 по 2022 год. *Критерии включения:* дети в возрасте до 18 лет с СТ, подтвержденным результатами кариотипирования. *Критерии исключения:* дети с нормальным кариотипом или другими генетическими синдромами, возраст старше 18 лет.

В ходе 1-го этапа исследования проведена выкопировка данных из 192 медицинских карт амбулаторного пациента (форма 025/у-07), выполнен анализ и определены особенности антропометрического, тиреоидного статуса и полового созревания у пациентов с СТ, оценена эффективность применения лекарственных препаратов соматропина для лечения низкорослости (таблица 1).

Таблица 1 – Разделы выполненного диссертационного исследования

Вид исследования	Количество пациентов
Продольное, с ретроспективным сбором данных по установлению особенностей антропометрического статуса и эффективности гормональной терапии низкорослости	146 детей с СТ, получавших лечение лекарственными препаратами соматропина в течение 1 года и более
Ретроспективный сбор данных по установлению особенностей тиреоидного статуса	183 ребенка с СТ
Ретроспективный сбор данных по установлению особенностей полового созревания	162 ребенка с СТ, достигших возраста 13 лет (верхний возрастной предел нормального пубертата)
Одномоментное сравнительное исследование лабораторных показателей полового созревания	– 43 ребенка с СТ подгруппы допубертата; – 21 ребенок контроля подгруппы допубертата; – 43 ребенка с СТ подгруппы пубертата; – 62 ребенка контроля подгруппы пубертата
Одномоментное сравнительное исследование лабораторных показателей метаболического статуса	– 46 детей с СТ подгруппы допубертата; – 20 детей контроля подгруппы допубертата; – 47 детей с СТ подгруппы пубертата; – 60 детей контроля подгруппы пубертата
Одномоментное исследование ультразвуковых характеристик органов малого таза	– 47 детей с СТ подгруппы допубертата; – 70 детей с СТ подгруппы пубертата
Одномоментное сравнительное исследование ультразвуковых характеристик ЩЖ	– 112 детей с СТ; – 66 детей группы контроля;
Одномоментное сравнительное исследование параметров антропометрического статуса, композиционного состава тела методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА)	– 43 ребенка с СТ подгруппы допубертата; – 14 детей контроля подгруппы допубертата; – 48 детей с СТ подгруппы пубертата; – 61 ребенок контроля подгруппы пубертата
Одномоментное сравнительное исследование состояния МПК по данным остеоденситометрии	– 47 детей с СТ подгруппы допубертата; – 15 детей контроля подгруппы допубертата; – 49 детей с СТ подгруппы пубертата; – 63 ребенка контроля подгруппы пубертата

На 2-м этапе в клинический раздел работы включены все пациенты с СТ до 18 лет (n=120), наблюдавшиеся в ГУ РЦМРиБ в период с 2018 по 2022 год. Отбор осуществлялся согласно приведенным критериям включения/исключения. Дети с наличием острых заболеваний или обострением (декомпенсацией) хронических заболеваний в исследовании не участвовали.

Пациенты основной группы были разделены на подгруппы в зависимости от варианта кариотипа (с моносомией X; мозаичными вариантами кариотипа 45,X/46,XX, 45,X/47,XXX, 45,X/46,XX/47,XXX; структурными аномалиями X-хромосомы; изохромосомой iso-Xq), стадии полового развития по Таннеру (допубертатная (I стадия по Таннеру) и пубертатная (II–V стадия по Таннеру)).

Группу контроля составили 89 девочек соответствующего возраста ($p > 0,05$). *Критерии включения:* девочки с нормальными показателями роста (± 2 SDS) и массы тела (ИМТ менее 1 SDS) для пола и возраста, отсутствием нарушений полового созревания. *Критерии исключения:* дети с наличием стигм дизэмбриогенеза, эндокринных заболеваний, хронических заболеваний со стойким нарушением функции внутренних органов. Группа контроля разделена на подгруппы в зависимости от стадии полового созревания: допубертатную (I стадия по Таннеру) и пубертатную (II–V стадия по Таннеру).

Исследование включало ряд разделов, представленных в таблице 1.

Методы исследования. Определение биохимических и гормональных параметров выполнено на базе клинико-диагностической лаборатории ГУ РЦМРиБ. Биохимические исследования сыворотки венозной крови проводили на автоматической аналитической системе Cobas 6000 c501 (Roche Diagnostics, Япония). Определяли уровни глюкозы, общего холестерина (ОХ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ). Исследование уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) выполнено с помощью анализатора Bio-Rad D-10 (Bio-Rad Laboratories, США). Уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ), ФСГ, эстрадиола, АМГ, лептина в сыворотке крови определяли наборами ELISA «DRG Diagnostics» (США), концентрацию ингибина В – наборами ELISA «AnshLabs» (США), уровни инсулина, инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) – наборами Roche Diagnostics (Германия).

Сывороточные уровни тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т4 св), АТ к ТПО, ИФР-1 проанализированы по результатам выкопировки данных из медицинских карт амбулаторного пациента. Установлено, что определение показателей тиреоидного статуса проводилось

радиоиммунным или иммуноферментным методом (в зависимости от диагностических возможностей на момент выполнения обследования). Согласно рекомендациям консенсуса Европейской тиреоидной ассоциации (ETA) по диагностике и лечению субклинического гипотиреоза у беременных женщин и детей (2014) и учитывая отсутствие референсного возраст-специфического диапазона значений ТТГ для используемых методов, его уровень более 5 мЕд/л расценен как повышенный.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ проведено на базе отделения лучевых методов диагностики ГУ РЦМРиБ, УЗИ органов малого таза – на базе гинекологического отделения ГУ РЦМРиБ на аппаратах «Acuson X300» (Siemens, Германия).

МПК и показатели композиционного состава тела определены методом ДРА на денситометре «PRODIGY LUNAR» (фирма «General Electric Medical Systems», США) на базе кабинета рентгеновской денситометрии ГУ РЦМРиБ (зав. кабинетом Н. А. Васильева). Рассчитана МПК (г/см^2) всего тела, поясничного отдела позвоночника (совокупная МПК в регионе L_1-L_4), рук, ребер, правого и левого бедер, костей таза. Степень отклонения полученных результатов от нормальных для данного возраста и пола оценена с использованием Z-критерия. В соответствии с рекомендациями Международного общества клинической денситометрии (ISCD) показатели МПК при Z-критерии $\leq -2,0$ SDS расценивали как «низкая МПК» для данного возраста ребенка.

По результатам исследования показателей композиционного состава тела рассчитаны: общая жировая масса (ОЖМ) (кг, %); индексы жировой массы (ИЖМ) = $\text{ОЖМ (кг)}/\text{рост}^2(\text{м}^2)$, центрального ожирения (ИЦО) = $\text{жировая масса туловища (кг)}/\text{жировая масса нижних конечностей (кг)}$; показатели распределения: $\text{жировая масса верхних и нижних конечностей}/\text{жировая масса туловища (ВНК/Т)}$, $\text{жировая масса нижних конечностей}/\text{ОЖМ (НК/ОЖМ)}$, $\text{жировая масса туловища}/\text{ОЖМ (Т/ОЖМ)}$, по абдоминальному (АР) и гиноидному (ГР) типам; коэффициент АР/ГР.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программ Excel for Windows 2010-2016, Statistica 10.0, IBM SPSS Statistics 23 (№ лицензии 44W5806-D). Статистически значимыми принимали результаты при вероятности безошибочного прогноза более 95% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Показатели антропометрии и их динамика на фоне терапии лекарственными препаратами соматропина у детей с синдромом Тернера. Проведен ретроспективный анализ ростовых показателей 146 девочек с СТ,

получавших монотерапию лекарственными препаратами соматропина в среднесуточной дозе 45 мкг/кг в течение одного года. Возраст детей на момент старта терапии составил 11,7 (8,5; 13,5) лет. Лечение было начато через 0,5 (0,3; 1,7) лет от верификации диагноза СТ.

Установлено значительное отставание исходных параметров роста детей с СТ от среднепопуляционных показателей вне зависимости от варианта кариотипа: SDS роста -2,80 (-3,24; -2,38), скорость роста 4,0 (3,1; 5,0) см/год, SDS скорости роста -1,72 (-3,55; -0,54), отставание от генетического роста 2,77 (2,28; 3,30) SDS.

Отмечено улучшение ростовых показателей за первый год применения лекарственных препаратов соматропина: Δ SDS роста составила 0,53 (0,32; 0,74), Δ SDS скорости роста – 4,56 (2,54; 7,37), скорость роста возросла до 7,0 (5,9; 8,4) см/год ($p < 0,001$). Максимальная прибавка SDS скорости роста выявлена у пациентов с мозаичным вариантом кариотипа в сравнении с девочками со структурными аномалиями X-хромосомы ($p = 0,024$).

За период исследования окончательного роста достигли 100 пациентов с СТ, получавших лечение лекарственными препаратами ГР. Непрерывная терапия препаратами соматропина в течение 4,1 (2,8; 5,6) лет улучшила показатели роста девочек с СТ вне зависимости от варианта кариотипа без достижения среднепопуляционных значений: конечный рост составил 151,0 (148,1; 154,9) см; SDS роста -1,75 (-2,15; -1,18); Δ SDS роста за период лечения 1,13 (0,83; 1,61); отставание роста от генетического роста сократилось до 1,85 (1,05; 2,30) SDS ($p = 0,001$).

Особенности тиреоидной функции у детей с синдромом Тернера. В исследуемой выборке у 42,6% (95% ДИ 35,4–50,1%) (78/183) пациентов с СТ отмечен эутиреоз, у 56,3% (95% ДИ 48,8–63,6%) (103/183) – первичный гипотиреоз (у 47,5% (95% ДИ 40,1–55,0%) (87/183) пациентов – субклинический гипотиреоз, у 8,7% (95% ДИ 5,1–13,8%) (16/187) – манифестный гипотиреоз), зафиксирован 1 случай гипотироксинемии и 1 случай вторичного гипотиреоза в составе множественной врожденной гипофизарной недостаточности. Гиперфункции ЩЖ у девочек исследуемой группы не выявлено. Наиболее частым проявлением тиреоидной дисфункции был субклинический гипотиреоз ($\chi^2 = 257,56$; $p < 0,001$). Пик манифестации заболевания у девочек с СТ отмечен в возрастном диапазоне 11,5–14,0 лет ($\chi^2 = 17,4$; $p < 0,001$). В подгруппах пациентов с разными вариантами кариотипа различий в частоте встречаемости субклинического и манифестного гипотиреоза не установлено ($p > 0,05$).

Повышенные уровни АТ к ТПО отмечены у 34,1% (95% ДИ 27,2–41,5%) (61/179) девочек с СТ, достоверно чаще в возрасте старше 14 лет ($p < 0,001$). Установлено сочетание тиреоидной гипофункции с повышением уровня

АТ к ТПО ($\chi^2=16,11$; $p<0,001$) и эхоскопическими признаками тиреоидита ($\chi^2=4,19$; $p<0,05$), что подтверждает роль аутоиммунного компонента в изменении функционального состояния ЩЖ. Повышенные значения АТ к ТПО реже были зарегистрированы у детей с мозаичным вариантом кариотипа в сравнении с девочками со структурными аномалиями X-хромосомы ($F=0,03$; $p<0,05$).

Отмечено преобладание гиперплазии ЩЖ вне зависимости от ее функционального состояния у девочек с СТ в сравнении с контролем ($p<0,001$).

Оценка полового статуса детей с синдромом Тернера. У 21,0% (95% ДИ 15,0–28,1%) (34/162) пациентов с СТ, достигших верхнего возрастного предела нормального пубертата (13 лет), отмечено спонтанное половое развитие в возрасте 12,5 (11,3; 13,9) лет, у 79,0% (95% ДИ 71,9–85,0%) (128/162) – проведена инициация пубертата в возрасте 13,6 (12,7; 14,6) лет. У 5,7% (95% ДИ 2,5–10,9%) (8/140) девочек, достигших верхнего возрастного предела наступления менархе (15 лет), зарегистрировано наличие самостоятельного регулярного менструального цикла. Возраст менархе составил 14,3 (13,1; 15,3) лет. Собственный пубертат чаще отмечен у девочек с мозаичным кариотипом ($\chi^2=30,78$; $p<0,001$), доля пациентов с мозаицизмом среди девочек с регулярным менструальным циклом – 75%. Спонтанный пубертат зафиксирован у 4,8% (95% ДИ 0,8–10,20%) (4/83) девочек с кариотипом 45,X, что позволило предположить наличие мозаицизма в яичниках при моносомии X в лейкоцитах периферической крови.

У пациентов с СТ отмечено увеличение показателей ЛГ и ФСГ, снижение АМГ и ингибина В по сравнению с контролем вне зависимости от стадии пубертата ($p<0,001$). В допубертате выявлена взаимосвязь показателей возраста с ЛГ ($\rho=0,812$; $p=0,001$) и ФСГ ($\rho=0,687$; $p=0,001$), а также выраженный рост уровней гонадотропных гормонов с превышением верхней границы референсных значений использованного диагностического набора (более 20 МЕ/л) с 10 лет ($p<0,05$). Зарегистрировано достоверное повышение у пациентов с СТ в сравнении со сверстниками контрольной группы концентрации ФСГ в возрасте 10 лет ($p=0,011$), ЛГ в возрасте 11 лет ($p=0,002$). Не установлено различий уровней эстрадиола у детей в допубертате при СТ и в контроле ($U=410,5$; $p=0,56$). Отмечены более низкие значения АМГ и ингибина В в исследуемой подгруппе допубертата ($U=165,0$; $p<0,001$ и $U=187,5$; $p<0,001$ соответственно) по сравнению с контролем.

Зарегистрирована обратная связь уровня АМГ с возрастом девочек с СТ подгруппы допубертата ($\rho=-0,348$; $p=0,022$), в подгруппе пубертата такая зависимость не установлена. Не зафиксировано повышения концентрации ингибина В у девочек исследуемой подгруппы пубертата в сравнении

с допубертатом ($U=755,5$; $p=0,144$), тогда как между аналогичными подгруппами контроля данные различия выявлены ($U=158,0$; $p<0,001$). Отмечено недостаточное в сравнении с контролем повышение уровня эстрадиола у девочек с хромосомной патологией на фоне полового развития ($U=965,5$; $p=0,017$).

В подгруппах девочек с СТ с разными вариантами кариотипа не установлено различий уровней ЛГ, ФСГ и эстрадиола в допубертате ($p>0,05$). В подгруппе пубертата более низкие значения ЛГ выявлены у детей с мозаичным вариантом кариотипа в сравнении с пациентами с моносомией X и структурными аномалиями X-хромосомы ($p<0,05$). В пубертате более высокие уровни АМГ отмечены у пациентов с мозаицизмом по сравнению с девочками со структурными аномалиями X-хромосомы ($p<0,05$). Значимых различий показателей ингибина В в зависимости от варианта кариотипа в допубертате и пубертате не выявлено.

Анализ результатов УЗИ органов малого таза показал отсутствие визуализации яичников у 78,6% (95% ДИ 70,1–85,7%) (92/117), уменьшение размеров матки у 67,5% (95% ДИ 58,2–75,9%) (79/117) детей с СТ. Нормальные размеры матки в допубертате и пубертате чаще отмечены у девочек с мозаичным вариантом кариотипа (37,5% и 54,5% соответственно).

Параметры метаболического статуса и композиционного состава тела у детей с синдромом Тернера. Избыток массы тела зарегистрирован у 25,3% (95% ДИ 16,8–35,5%) (23/91), ожирение – у 5,5% (95% ДИ 1,8–12,4%) (5/91) пациентов с СТ. Повышенные по сравнению с группой контроля значения процентного содержания ОЖМ ($p=0,002$), ИЖМ ($p<0,001$), индекса АР/ГР ($p=0,01$) у девочек с СТ вне зависимости от стадии пубертата могут являться предикторами формирования метаболических нарушений. Установлено увеличение показателя SDS ИМТ у детей с СТ со всеми вариантами кариотипов в сравнении с контролем, за исключением подгруппы с мозаицизмом ($U=434,0$; $p=0,53$).

Выявлено отличие значений индексов ВНК/Т, НК/ОЖМ, Т/ОЖМ, ИЦО у девочек с СТ, не вступивших в пубертат, и подгруппы контроля ($p<0,05$); после старта полового созревания различий указанных параметров между исследуемой и контрольной подгруппами не установлено. Не отмечено различий по анализируемым показателям антропометрии между подгруппами спонтанного и индуцированного пубертата у детей с СТ ($p>0,05$). Нами зарегистрировано достоверное повышение SDS ИМТ ($p=0,018$), процентного содержания ОЖМ ($p=0,045$) и индекса АР/ГР ($p=0,018$) у девочек с СТ с индуцированным пубертатом в сравнении с контрольной подгруппой пубертата; при спонтанном пубертате указанные различия не установлены.

Определена взаимосвязь процентного содержания ОЖМ ($\rho=0,562$; $p<0,001$), ИЖМ ($\rho=0,588$; $p<0,001$), индекса АР/ГР ($\rho=0,502$; $p<0,001$) с возрастом в подгруппе детей с СТ допубертата. В результате проведенного на основе математических полиномиальных моделей анализа зависимости показателя ИЖМ от возраста в исследуемой и контрольной группах установлено клинически значимое расхождение величины ИЖМ между пациентами с СТ и контролем с возраста 8 лет.

Зарегистрировано повышение уровня инсулина в исследуемой группе вне зависимости от стадии пубертата в сравнении с контролем ($p<0,05$). Более высокие значения инсулина ($p=0,04$), НОМА-IR ($p=0,037$) и ТГ ($p=0,003$) выявлены у девочек с СТ с изохромосомой X по сравнению с контролем. Клинически значимое расхождение уровня инсулина между пациентами с СТ и контролем установлено в возрасте 12,5 лет. Зарегистрированы отличия уровней ТГ ($p<0,001$), коэффициента атерогенности (КА) ($p=0,008$), НОМА-IR ($p=0,009$), лептина ($p<0,001$) в подгруппе СТ допубертата в сравнении с девочками подгруппы контроля. У пациентов с СТ в пубертате в сравнении с допубертатом отмечены более низкие уровни ЛПНП ($p=0,005$), КА ($p=0,004$) и сопоставимые с контролем значения НОМА-IR ($p=0,08$) и показатели липидограммы ($p>0,05$), что может быть обусловлено проведением заместительной гормональной терапии.

Показатели минеральной плотности костной ткани у детей с синдромом Тернера. Установлено снижение денситометрических показателей всех исследованных областей ($p<0,001$) с высокой частотой дефицита МПК (в регионе L_1-L_4 – у 16,7% (95% ДИ 9,8–25,6%), всего тела – у 19,8% (95% ДИ 12,0–29,8%)) у детей с СТ в сравнении с группой контроля вне зависимости от стадии пубертата. У девочек с СТ с мозаичным вариантом кариотипа Z-критерий МПК L_1-L_4 и всего тела не отличался от такового у детей группы контроля в допубертате и пубертатном возрасте ($p>0,05$).

У девочек с СТ подгруппы допубертата выявлено снижение Z-критерия МПК L_1-L_4 ($U=143,5$; $p=0,001$) и всего тела ($U=115,0$; $p<0,001$) в сравнении с контролем. Определена связь между возрастом и МПК L_1-L_4 ($\rho=0,498$; $p<0,001$) и всего тела ($\rho=0,709$; $p<0,001$), Z-критерием МПК L_1-L_4 ($\rho=-0,722$; $p<0,001$), Z-критерием МПК всего тела ($\rho=-0,495$; $p=0,001$) в подгруппе допубертата детей с СТ. Среди девочек подгруппы контроля указанная ассоциация не выявлена ($p>0,05$).

Не выявлены различия значений Z-критерия МПК L_1-L_4 и всего тела в исследуемых подгруппах пубертата и допубертата ($p>0,05$), что свидетельствует о недостаточном приросте костной плотности в период полового развития при данном генетическом заболевании.

Установлены более высокие значения Z-критерия МПК исследуемых областей у девочек с СТ со спонтанным пубертатом в сравнении с индуцированным ($p < 0,05$). Зарегистрирована прямая зависимость между продолжительностью терапии лекарственными препаратами эстрогенов и МПК поясничного отдела позвоночника в регионе L_1-L_4 у данной категории пациентов ($p = 0,381$; $p = 0,026$).

Денситометрические параметры девочек с СТ, получавших терапию лекарственными препаратами ГР, не отличались от параметров детей подгруппы сравнения в допубертате и на фоне пубертатного развития ($p > 0,05$).

Прогнозирование эффективности терапии лекарственными препаратами соматропина у детей с синдромом Тернера. В качестве критерия эффективности лечения использован полученный в результате дихотомизации показатель Δ SDS роста за время лечения: значения $< 0,88$ соответствовали неблагоприятному результату, $\geq 0,88$ – благоприятному результату применения лекарственных препаратов соматропина. Значимыми факторами, определяющими недостаточный ответ на терапию лекарственными препаратами ГР, установлены: SDS роста до лечения (ОШ 3,64 (95% ДИ 1,77–7,48)), скорость роста до лечения (ОШ 1,54 (95% ДИ 1,05–2,27)), Δ SDS роста до лечения и генетического роста (ОШ 0,50 (95% ДИ 0,29–0,89)), возраст начала/инициации пубертата (ОШ 0,50 (95% ДИ 0,33–0,74)). Индикаторами эффективности применения лекарственных препаратов ГР, оцениваемыми через 1 год лечения, определены Δ SDS роста (ОШ 0,14 (95% ДИ 0,03–0,74)) и Δ SDS скорости роста (ОШ 0,81 (95% ДИ 0,70–0,95)).

В результате категоризации количественных переменных с помощью cut-point анализа получены следующие значения для факторов риска неэффективного лечения лекарственными препаратами соматропина: SDS роста до лечения $> -2,87$ (ОШ=6,1 (95% ДИ 2,2–16,8); $p < 0,001$), возраст начала/инициации пубертата $< 12,5$ лет (ОШ=9,2 (95% ДИ 3,4–25,1); $p < 0,001$), Δ SDS роста через 1 год $< 0,53$ (ОШ=4,0 (95% ДИ 1,5–10,4); $p = 0,005$).

Разработаны мультивариантная прогностическая модель эффективности терапии лекарственными препаратами соматропина у детей с СТ на основе дихотомизированных долечebных факторов (SDS роста до лечения и возраст начала/инициации пубертата) с диагностической точностью 80,6% (95% ДИ 71,2–90,0%) и мультивариантная прогностическая модель, использующая динамику антропометрических показателей через 1 год применения лекарственных препаратов ГР (Δ SDS роста через 1 год), с диагностической точностью 84,3% (95% ДИ 76,3–92,3%).

Для целей практического применения полученных математических моделей на основе долечebных факторов построена классификационная

схема с тремя вариантами разделения, позволяющая рассчитать принадлежность пациента к неблагоприятному классу (таблица 2). Согласно данной схеме, факторам присваиваются баллы, которые умножаются на соответствующий коэффициент и суммируются. Каждому полученному значению суммы баллов соответствует определенный вариант риска неэффективного применения лекарственных препаратов соматропина.

Таблица 2 – Классификационная схема прогнозирования эффективности терапии лекарственными препаратами соматропина у детей с СТ на основе долечebных факторов

Фактор риска неэффективного применения лекарственных препаратов соматропина		Балл	Коэффициент	Пороговое значение суммы баллов
SDS роста до лечения	>-2,87	1	3	Вариант 1: $\Sigma < 2$ – риска нет
	<-2,87	0		
Возраст начала/инициации пубертата	<12,5 лет	1	4	Вариант 2: $\Sigma > 2$ – умеренный риск Вариант 3: $\Sigma > 3$ – высокий риск
	>12,5 лет	0		

С использованием показателя Δ SDS роста через 1 год построена классификационная схема (чувствительность 80,6%, специфичность 75,4%), представленная в таблице 3. При превышении порогового значения суммы баллов более 4 пациент относится к неблагоприятному классу.

Таблица 3 – Классификационная схема прогнозирования эффективности терапии лекарственными препаратами соматропина у детей с синдромом Тернера с учетом показателей антропометрии через 1 год

Фактор риска неэффективного применения лекарственных препаратов соматропина		Балл	Коэффициент	Пороговое значение суммы баллов
SDS роста до лечения	>-2,87	1	4	$\Sigma > 4$ – неблагоприятный прогноз
	<-2,87	0		
Возраст начала/инициации пубертата	<12,5 лет	1	4	
	>12,5 лет	0		
Δ SDS роста через год	<0,53	1	3	
	>0,53	0		

Полученные классификаторы могут быть использованы в лечебной практике для выявления у пациента негативного прогноза эффективности применения лекарственных препаратов соматропина и оптимизации проводимого лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. У детей с СТ вне зависимости от варианта кариотипа ($p > 0,05$) установлено значительное отставание параметров роста от среднепопуляционных показателей (SDS роста $-2,80$ ($-3,24$; $-2,38$), скорость роста $4,0$ ($3,1$; $5,0$) см/год, отставание от генетического роста $2,77$ ($2,28$; $3,30$) SDS) до начала терапии лекарственными препаратами соматропина. Во всех подгруппах детей с СТ на первом году лечения лекарственными препаратами соматропина отмечена положительная динамика ростовых показателей (Δ SDS роста $0,53$ ($0,32$; $0,74$), Δ SDS скорости роста $4,56$ ($2,54$; $7,37$)). В результате непрерывной терапии лекарственными препаратами ГР в течение $4,1$ ($2,8$; $5,6$) лет до достижения конечного роста у детей с СТ зарегистрировано увеличение SDS роста на $1,13$ ($0,83$; $1,61$) до $-1,75$ ($-2,15$; $-1,18$), что соответствует $151,0$ ($148,1$; $154,9$) см, сокращение отставания от генетического роста до $1,85$ ($1,05$; $2,30$) SDS ($p < 0,05$) без достижения среднепопуляционных значений [1–А, 2–А, 11–А, 12–А, 19–А, 20–А].

2. У детей с СТ определена высокая частота тиреоидной дисфункции ($57,4\%$ (95% ДИ $49,9$ – $64,6\%$)) с преобладанием субклинического гипотиреоза ($\chi^2=257,56$; $p < 0,001$). Установлено сочетание тиреоидной гиподисфункции с повышением уровня АТ к ТПО ($\chi^2=16,11$; $p < 0,001$) и эхоскопическими признаками тиреоидита ($\chi^2=4,19$; $p < 0,05$), что указывает на роль аутоиммунного компонента в изменении функционального состояния ЩЖ. Выявлено увеличение доли детей с впервые диагностированным гипотиреозом с пиком манифестации в $11,5$ – $14,0$ лет ($p < 0,001$).

Спонтанное половое развитие отмечено у $21,0\%$ (95% ДИ $15,0$ – $28,1\%$) детей с СТ в возрасте $12,5$ ($11,3$; $13,9$) лет, самостоятельный регулярный менструальный цикл – у $5,7\%$ (95% ДИ $2,5$ – $10,9\%$) девочек в возрасте $14,3$ ($13,1$; $15,3$) лет. Чаше спонтанный пубертат зарегистрирован у девочек с мозаичным кариотипом ($\chi^2=30,78$; $p < 0,001$), доля пациентов с мозаицизмом среди девочек с регулярным менструальным циклом составила 75% . В допубертате у детей с СТ выявлена взаимосвязь показателей возраста с ЛГ ($\rho=0,812$; $p=0,001$) и ФСГ ($\rho=0,687$; $p=0,001$) и выраженный рост уровней гонадотропных гормонов с превышением верхней границы референсных значений использованного диагностического набора (более 20 МЕ/л) с 10 лет ($p < 0,05$). Отмечены низкие по сравнению с контролем значения АМГ и ингибина В вне зависимости от стадии пубертата ($p < 0,001$). Установлена обратная корреляционная связь уровня АМГ с возрастом ($\rho=-0,348$; $p=0,022$) в допубертате при СТ. Не зафиксировано повышения концентрации

ингибина В у девочек подгруппы пубертата при хромосомной патологии в сравнении с допубертатом ($U=755,5$; $p=0,144$), тогда как в группе контроля данные различия отмечены ($U=158,0$; $p<0,001$). Зарегистрировано недостаточное в сравнении с подгруппой контроля повышение концентрации эстрадиола в пубертате у детей с СТ ($U=965,5$; $p=0,017$) [4–А, 5–А, 7–А, 8–А, 18–А, 22–А, 23–А, 24–А].

3. Избыток массы тела и ожирение выявлены у 30,8% (95% ДИ 21,5–41,3%) (28/91) девочек с СТ, реже – в подгруппе с мозаичным вариантом кариотипа – у 15,4% детей. При СТ в подгруппе допубертата подтверждена взаимосвязь между показателями возраста и процентного содержания ОЖМ ($p=0,562$; $p<0,001$), ИЖМ ($p=0,588$; $p<0,001$), индекса АР/ГР ($p=0,502$; $p<0,001$). Установлено достоверное отличие индексов ВНК/Т, НК/ОЖМ, Т/ОЖМ, ИЦО, указывающих на преимущественно абдоминальный тип распределения жировой массы у девочек с СТ, не вступивших в пубертат, в сравнении с контролем ($p<0,05$). Зарегистрировано повышение уровня инсулина у пациентов исследуемой группы в сравнении с контролем вне зависимости от стадии пубертата ($p<0,05$). Значимые отличия уровней ТГ ($p<0,001$), КА ($p=0,008$), НОМА-IR ($p=0,009$) отмечены у детей с СТ подгруппы допубертата в сравнении с контролем. При СТ в подгруппе пубертата в сравнении с допубертатом зарегистрированы более низкие уровни ЛПНП ($p=0,005$), КА ($p=0,004$) и сопоставимые с контролем значения НОМА-IR ($p=0,08$), что может быть обусловлено проведением заместительной гормональной терапии.

У пациентов с СТ установлена высокая распространенность дефицита МПК (в регионе L_1-L_4 – у 16,7% (95% ДИ 9,8–25,6%), всего тела – у 19,8% (95% ДИ 12,0–29,8%)), более выраженная при моносомии X по сравнению с подгруппами с другими вариантами кариотипа ($\chi^2=15,16$; $p<0,05$ и $\chi^2=25,46$; $p<0,001$ соответственно). У детей с СТ отмечено снижение денситометрических показателей всех исследованных областей вне зависимости от стадии пубертата в сравнении с контролем ($p<0,0001$), за исключением девочек с мозаичным вариантом кариотипа ($p>0,05$). Не зарегистрировано повышения величины Z-критерия МПК L_1-L_4 и всего тела у девочек с СТ в подгруппе пубертата по сравнению с допубертатом ($p>0,05$), что свидетельствует о недостаточном приросте костной плотности в период полового созревания. Более высокие значения Z-критерия МПК исследуемых областей отмечены у пациентов с СТ со спонтанным пубертатом в сравнении с показателями подгруппы индуцированного пубертата ($p<0,05$). Выявлена прямая зависимость между продолжительностью терапии лекарственными препаратами эстрогенов (эстрадиола валерат) у девочек с СТ и МПК L_1-L_4 ($p=0,381$; $p=0,026$) [3–А, 6–А, 9–А, 10–А, 13–А, 14–А, 15–А, 16–А, 17–А, 21–А, 25–А].

4. Установлены факторы, определяющие недостаточный ответ на терапию лекарственными препаратами ГР: SDS роста до лечения (ОШ 3,64 (95% ДИ 1,77–7,48)), Δ SDS роста до лечения и генетического роста (ОШ 0,50 (95% ДИ 0,29–0,89)), возраст начала пубертата (ОШ 0,50 (95% ДИ 0,33–0,74)). Индикаторами эффективности применения лекарственных препаратов ГР, оцениваемыми через 1 год лечения, установлены Δ SDS роста (ОШ 0,14 (95% ДИ 0,03–0,74)) и Δ SDS скорости роста (ОШ 0,81 (95% ДИ 0,70–0,95)). Разработаны классификационные схемы для определения эффективности терапии лекарственными препаратами соматропина у детей с СТ, включающие показатели SDS роста до лечения и динамику антропометрических данных через 1 год применения лекарственных препаратов ГР (Δ SDS роста через 1 год) с учетом возраста начала пубертата [1–А, 2–А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Врачам-педиатрам, врачам – детским эндокринологам, врачам-акушерам-гинекологам при диспансерном наблюдении детей с СТ рекомендуется учитывать высокую распространенность тиреоидной дисфункции и метаболического дисбаланса для своевременной диагностики и медицинской профилактики [26–А].

2. При оказании медицинской помощи детям с СТ в качестве маркеров спонтанного пубертата следует использовать вариант кариотипа, уровень ФСГ в возрасте старше 10 лет, показатели АМГ и ингибина В.

3. Разработанные классификационные схемы рекомендуются для применения врачам-педиатрам, врачам-эндокринологам, врачам – детским эндокринологам при прогнозировании эффективности терапии лекарственными препаратами соматропина и определении возраста старта заместительной эстрогенотерапии у детей с СТ.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в рецензируемых журналах

1–А. Песковая, Н. А. Прогностические факторы эффективности применения гормона роста у детей с синдромом Шерешевского–Тернера / Н. А. Песковая, А. В. Солнцева, Н. М. Окулевич // Рецепт. – 2019. – Т. 22, № 3. – С. 405–417.

2–А. Песковая, Н. А. Прогнозирование эффективности терапии препаратами соматропина у детей с синдромом Шерешевского–Тернера / Н. А. Песковая, А. В. Солнцева // Рецепт. – 2023. – Т. 26, № 5. – С. 568–580.

3–А. Песковая, Н. А. Факторы снижения минеральной плотности костной ткани у детей с синдромом Шерешевского–Тернера / Н. А. Песковая, А. В. Солнцева // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2023. – № 2. – С. 111–116.

4–А. Песковая, Н. А. Клинико-лабораторная характеристика пубертатного развития у детей с синдромом Шерешевского–Тернера / Н. А. Песковая, А. В. Солнцева // Мед. новости. – 2023. – № 12. – С. 51–53.

Статьи в сборниках рецензируемых научных работ

5–А. Песковая, Н. А. Тиреоидная дисфункция и метаболические нарушения у детей с синдромом Шерешевского–Тернера / Н. А. Песковая, А. В. Солнцева, Е. И. Шлимакова // Современные перинатальные технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: К. У. Вильчук [и др.]. – Минск, 2018. – Вып. 11. – С. 309–311.

6–А. Песковая, Н. А. Состояние минеральной плотности костной ткани у детей с синдромом Шерешевского–Тернера / Н. А. Песковая, А. В. Солнцева, Н. В. Васильева // Современные перинатальные технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: Е. А. Улезко, И. В. Курлович. – Минск, 2019. – Вып. 12. – С. 419–424.

7–А. Песковая, Н. А. Особенности полового развития девочек с синдромом Шерешевского–Тернера / Н. А. Песковая, А. В. Солнцева // Современные перинатальные технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: Е. А. Улезко, И. В. Курлович. – Минск, 2020. – Вып. 13. – С. 461–466.

8–А. Песковая, Н. А. Тиреоидный статус детей с синдромом Шерешевского–Тернера / Н. А. Песковая, А. В. Солнцева // Современные перинатальные технологии в решении проблем демографической

безопасности : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: С. А. Васильев, Е. А. Улезко. – Минск, 2021. – Вып. 14. – С. 432–439.

9–А. Песковая, Н. А. Показатели метаболического статуса у детей с синдромом Шерешевского–Тернера / Н. А. Песковая, А. В. Солнцева // Современные перинатальные технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: С. А. Васильев, Е. А. Улезко. – Минск, 2022. – Вып. 15. – С. 379–385.

Статьи в материалах конференций, конгрессов

10–А. Песковая, Н. А. Минеральная плотность кости у детей с синдромом Шерешевского–Тернера / Н. А. Песковая, А. В. Солнцева, Н. А. Васильева // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали Укр. наук.-практ. конф. лікарів-педіатрів з міжнар. участю, Харків, 22–23 березня 2018 р. / Нац. акад. мед. наук України [та інш.] ; під ред. Н. І. Макєвої [та інш.]. – Харків, 2018. – С. 201–202.

11–А. Песковая, Н. А. Эффективность применения гормона роста у детей с синдромом Шерешевского–Тернера / Н. А. Песковая, А. В. Солнцева // Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Вісімнадцяті Данилевські читання) : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Харків, 28 лютого – 1 березня 2019 р. / Нац. акад. мед. наук України [та інш.]. – Харків, 2019. – С. 100–101.

12–А. Песковая, Н. А. Оценка эффективности применения гормона роста у детей с синдромом Шерешевского–Тернера / Н. А. Песковая, А. В. Солнцева, Н. М. Окулевич // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали Укр. наук.-практ. конф. лікарів-педіатрів з міжнар. участю, Харків, 19–20 березня 2019 р. / Нац. акад. мед. наук України [та інш.] ; під ред. Н. І. Макєвої [та інш.]. – Харків, 2019. – С. 163–165.

13–А. Песковая, Н. А. Метаболический статус детей с синдромом Шерешевского–Тернера / Н. А. Песковая, А. В. Солнцева // Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Дев'ятнадцяті Данилевські читання) : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Харків, 27–28 лютага 2020 р. / Нац. акад. мед. наук України [та інш.]. – Харків, 2020. – С. 140–141.

14–А. Песковая, Н. А. Показатели минеральной плотности костной ткани у девочек с синдромом Шерешевского–Тернера допубертатного и пубертатного возраста / Н. А. Песковая, А. В. Солнцева // Досягнення

та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Двадцяті Данилевські читання) : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Харків, 4–5 березня 2021 р. / Нац. акад. мед. наук України [та інш.] ; під ред. Ю. І. Караченцева, О. В. Козакова, М. Р. Микитюк. – Харків, 2021. – С. 216–218.

15–А. Песковая, Н. А. Показатели состава тела у детей с синдромом Шерешевского–Тернера допубертатного и пубертатного возраста / Н. А. Песковая, А. В. Солнцева // Здоровые дети – будущее страны : материалы VI Нац. конгр. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 1–3 июня 2022 г. – [Опубл. в журн.] *Forcipe*. – 2022. – Т. 5, спецвып. 2. – С. 397–398.

16–А. Песковая, Н. А. Показатели остеоденситометрии у детей с синдромом Шерешевского–Тернера допубертатного и пубертатного возраста / Н. А. Песковая, А. В. Солнцева // Здоровые дети – будущее страны : материалы VII Нац. конгр. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 15–16 июня 2023 г. – [Опубл. в журн.] *Forcipe*. – 2023. – Т. 6, спецвып. 1. – С. 470–471.

Тезисы докладов

17–А. Peskavaya, N. BMD change in children with Turner syndrome / N. Peskavaya, A. Solntsava, N. Vasilieva // The World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-ESCEO 2018) : abstr., Krakow, Poland, 19–22 April 2018. – [Publ.] *Osteoporos. Int.* – 2018. – Vol. 29, suppl. 1. – P. S494. – Abstr. P1037.

18–А. Peskavaya, N. Characteristics of thyroid dysfunction in children with Turner syndrome / N. Peskavaya, A. Solntsava, K. Shlimakova // 20th European Congress of Endocrinology (ECE) : abstr., Barcelona, Spain, 19–22 May 2018. – [Publ.] *Endocr. Abstr.* – 2018. – Vol. 56. – Abstr. P1012.

19–А. Solntsava, A. Efficacy of growth hormone treatment in children with Turner syndrome / A. Solntsava, N. Peskavaya, N. Akulevich // 21st European Congress of Endocrinology (ECE) : abstr., Lyon, France, 18–21 May 2019. – [Publ.] *Endocr. Abstr.* – 2019. – Vol. 63. – Abstr. P1032. – DOI: 10.1530/endoabs.63.P1032.

20–А. Peskavaya, N. Prognostic factors of the growth hormone therapy effectiveness in children with Turner syndrome / N. Peskavaya, A. Solntsava, N. Akulevich // 58th Annual meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) : abstr., Vienna, Austria, 19–21 Sept. 2019. – [Publ.] *Horm. Res. in Paediatr.* – 2019. – Vol. 91, suppl. 1. – Abstr. P1–230.

21–А. Peskavaya, N. Bone mineral density in prepubertal and pubertal children with Turner syndrome / N. Peskavaya, A. Solntsava, N. Akulevich // 22nd

European Congress of Endocrinology 2020 (ECE) : abstr., online, 5–9 Sept. 2020. – [Publ.] Endocr. Abstr. – 2020. – Vol. 70. – Abstr. AEP793.

22–А. Peskavaya, N. Spontaneous thelarche and menarche in children with Turner syndrome / N. Peskavaya, A. Solntsava, N. Akulevich // 23rd European Congress of Endocrinology 2021 (ECE) : abstr., online, 22–26 May 2021. – [Publ.] Endocr. Abstr. – 2021. – Vol. 73. – Abstr. AEP573.

23–А. Peskavaya, N. Thyroid status in children with Turner syndrome / N. Peskavaya, A. Solntsava, N. Akulevich // 59th Annual meeting of the European Society of Paediatric Endocrinology (ESPE) : abstr., online, 22–26 Sept. 2021. – [Publ.] Horm. Res. in Paediatr. – 2021. – Vol. 94, suppl. 1. – Abstr. P2–318.

24–А. Песковая, Н. А. Патология щитовидной железы у детей с синдромом Шерешевского–Тернера / Н. А. Песковая, А. В. Солнцева // Инновационные технологии в эндокринологии : сб. тез IV (XXVII) Нац. конгр. эндокринологов с междунар. участием, Москва, 22–25 сент. 2021 г. / Нац. мед. исслед. центр эндокринологии [и др.]. – М., 2021. – С. 384.

25–А. Peskavaya, N. Metabolic status in prepubertal and pubertal children with Turner syndrome / N. Peskavaya, A. Solntsava, N. Akulevich // 60th Annual meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) : abstr., Rome, Italy, 15–17 Sept. 2022. – [Publ.] Horm. Res. in Paediatr. – 2022. – Vol. 95, suppl. 2. – Abstr. P1–114.

Инструкция по применению

26–А. Метод лечения детей с генетическими формами низкорослости : инструкция по применению № 063-0621 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 22.07.2021 / УО «Белорусский государственный медицинский университет», ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» ; А. В. Солнцева, Н. А. Песковая. – Минск, 2021. – 8 с.

РЭЗІЮМЭ

Пескавая Надзея Аляксандраўна Лячэнне нізкаросласці ў дзяцей з сіндромам Тэрнера

Ключавыя словы: сіндром Тэрнера (СТ), дзеці, рост, тырэоідная дысфункцыя, палавое развіццё, мінеральная шчыльнасць косці (МШК), лячэнне, эфектыўнасць

Мэта даследавання: на падставе комплекснай ацэнкі параметраў антрапаметрычнага, метабалічнага і гарманальнага статусаў устанавіць фактары, якія вызначаюць эфектыўнасць лячэння нізкаросласці ў дзяцей з СТ, і распрацаваць мадэлі прагнозу ростуага адказу для персаніфікаванай гарманальнай тэрапіі.

Метады даследавання: гістарычны, клінічны, лабараторны, інструментальны, статыстычны.

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Вылучаны асаблівасці асноўных эндакрынных парушэнняў у дзяцей з СТ: значнае адставанне параметраў росту ад сярэднепапуляцыйных, высокая частата тырэоіднай дысфункцыі і затрымкі палавога развіцця. У якасці маркёраў спантаннага пубертатнага развіцця дзяцей з СТ, нараўне з варыянтам карыятапу, выдзелены гарманальныя паказчыкі: узровень фалікуластымулюючага гармону ва ўзросце больш за 10 гадоў, значэння антымюлерава гармону і інгібіну В. Прадстаўлена характарыстыка метабалічнага статусу дзяцей з СТ, якая адлюстроўвае ранняе фарміраванне метабалічных парушэнняў і дэфіцыту МШК у дапубертаце. Дадзена ацэнка эфектыўнасці тэрапіі лекавымі прэпаратамі саматрапіну ў дзяцей з СТ і выдзелены найбольш значныя фактары, якія вызначаюць роставы прагноз. Распрацаваны прагнастычныя мадэлі і класіфікацыйныя схемы, якія дазваляюць з высокай ступенню верагоднасці ацаніць эфектыўнасць тэрапіі лекавымі прэпаратамі саматрапіну ў дзяцей з СТ на аснове далячэбных антрапаметрычных паказчыкаў і іх дынамікі на першым годзе прымянення гармону росту.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: выкарыстанне ў педыятрычных і эндакрыналагічных аддзяленнях устаноў аховы здароўя і ў адукацыйнай дзейнасці медыцынскіх вышэйшых навучальных устаноў.

Галіна прымянення: дзіцячая эндакрыналогія, эндакрыналогія, педыятрыя, гінекалогія, агульная ўрачэбная практыка.

РЕЗЮМЕ

Песковая Надежда Александровна **Лечение низкорослости у детей с синдромом Тернера**

Ключевые слова: синдром Тернера (СТ), дети, рост, тиреоидная дисфункция, половое развитие, минеральная плотность кости (МПК), лечение, эффективность

Цель исследования: на основании комплексной оценки параметров антропометрического, метаболического и гормонального статусов установить факторы, определяющие эффективность лечения низкорослости у детей с СТ, и разработать модели прогноза ростового ответа для персонафицированной гормональной терапии.

Методы исследования: исторический, клинический, лабораторный, инструментальный, статистический.

Полученные результаты и их новизна. Выделены особенности основных эндокринных нарушений у детей с СТ: значительное отставание параметров роста от среднепопуляционных, высокая частота тиреоидной дисфункции и задержки полового созревания. В качестве маркеров спонтанного пубертатного развития детей с СТ, наряду с вариантом кариотипа, выделены гормональные показатели: уровень фолликулостимулирующего гормона в возрасте старше 10 лет, значения антимюллерова гормона и ингибина В. Представлена характеристика метаболического статуса детей с СТ, отражающая раннее формирование метаболических нарушений и дефицита МПК в допубертате. Дана оценка эффективности терапии лекарственными препаратами соматропина у детей с СТ и выделены наиболее значимые факторы, определяющие ростовой прогноз. Разработаны прогностические модели и классификационные схемы, позволяющие с высокой степенью вероятности оценить эффективность терапии лекарственными препаратами соматропина у детей с СТ на основе долечебных антропометрических показателей и их динамики на первом году применения гормона роста.

Рекомендации по использованию: применение в педиатрических и эндокринологических отделениях учреждений здравоохранения и в образовательной деятельности медицинских высших учебных заведений.

Область применения: детская эндокринология, эндокринология, педиатрия, гинекология, общая врачебная практика.

SUMMARY

Peskavaya Nadzeya

Treatment of short stature in children with Turner syndrome

Key words: Turner syndrome (TS), children, growth, thyroid dysfunction, pubertal development, bone mineral density (BMD), treatment, effectiveness

Aim: based on a comprehensive assessment of the anthropometric parameters, metabolic and hormonal status, to establish the factors determining the effectiveness of short stature treatment in children with TS and to develop models for predicting the growth response for a personalized hormonal therapy.

Object and methods: historical, clinical, laboratory, instrumental, statistical.

Results. The features of the main endocrine disorders in children with TS were highlighted: a significant lag in growth parameters from the population average, a high frequency of thyroid dysfunction and delayed puberty. Hormonal indicators, along with the karyotype variant, were identified as markers of spontaneous pubertal development in children with TS: the level of follicle-stimulating hormone over the age of 10 years, the values of anti-Mullerian hormone and inhibin B. The characteristics of patients with TS metabolic status are presented, reflecting the early formation of metabolic disorders and BMD deficiency in pre-puberty. The effectiveness of somatropin therapy in children with TS is assessed and the most significant factors determining growth prognosis are identified. Prognostic models and classification schemes have been developed. They make it possible to assess with a high degree of probability the effectiveness of somatropin therapy in children with TS based on pre-treatment anthropometric indicators and their dynamics in the first growth hormone use year.

Recommendations for use: application in pediatric and endocrinology departments of healthcare institutions and in the educational process in institutions of higher medical education.

Field of application: pediatric endocrinology, endocrinology, pediatrics, gynecology, general medical practice

Подписано в печать 11.06.24. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хегох Марафон Бизнес».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,52. Тираж 60 экз. Заказ 304.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.