DOI: http://doi.org/10.30978/UJPE2025-3-34

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2025.— № 3.— С. 34—60.

Клінічні практичні рекомендації щодо догляду за дівчатами та жінками із синдромом Тернера:

матеріали Орхуської міжнародної зустрічі з питань синдрому Тернера 2023 року

Частина 3*#□

Claus H. Gravholt[1—3], Niels H. Andersen[4], Sophie Christin-Maitre[5], Shanlee M. Davis[6, 7], Anthonie Duijnhouwer[8], Aneta Gawlik[9], et al.

[1] Department of Endocrinology, Aarhus University Hospital, 8200 Aarhus N, Denmark
[2] Department of Molecular Medicine, Aarhus University Hospital, 8200 Aarhus N, Denmark
[3] Department of Clinical Medicine, Aarhus University, 8200 Aarhus N, Denmark
[4] Department of Cardiology, Aalborg University Hospital, 9000 Aalborg, Denmark
[5] Endocrine and Reproductive Medicine Unit, Center of Rare Endocrine Diseases of Growth and Development (CMERCD), FIRENDO, Endo ERN Hôpital Saint-Antoine, Sorbonne University, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, 75012 Paris, France
[6] Department of Pediatrics, University of Colorado School of Medicine, Aurora, CO 80045, United States
[7] eXtraOrdinarY Kids Clinic, Children's Hospital Colorado, Aurora, CO 80045, United States
[8] Department of Cardiology, Radboud University Medical Center, Nijmegen 6500 HB, The Netherlands
[9] Departments of Pediatrics and Pediatric Endocrinology, Faculty of Medical Sciences in Katowice, Medical University of Silesia, 40-752 Katowice, Poland

4. Здоров'я серцево-судинної системи

4.1. Вступ

Особи із СТ часто протягом життя борються з тягарем вроджених і набутих серцево-судинних захворювань, які переважно відповідають за підвищену смертність дорослих із СТ [27, 28]. Вроджені вади серця (ДАК, коарктація аорти, артеріопатія) трапляються приблизно в половини осіб із СТ, що може призвести до рідкісних, але часто летальних розшарувань аорти. Частота аневризм грудної аорти протягом життя становить приблизно 25 % [382, 383]. Однак набуті серцево-судинні захворювання, такі як системна гіпертензія, ішемічна хвороба серця та інсульт, є основними чинниками, які змен-

шують тривалість життя [384]. Ця консенсусна заява пропонує рекомендації з прийняття рішень щодо діагностики, лікування та моніторингу вроджених і набутих серцево-судинних захворювань при СТ. Клінічні рекомендації щодо лікування ВВС також застосовуються до осіб із СТ із деякими міркуваннями, які обговорюються.

4.2. Рекомендації щодо спостереження за серцево-судинною системою

Рання діагностика й планове спостереження є важливими для профілактики та своєчасної терапії серцево-судинних захворювань при СТ (рис. 2). Навіть у найдосвідченіших фахівців пренатальний або неонатальний ТТЕ не може остаточно запере-

* Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome. Proceedings from the 2023 Aarhus International Turner Syndrome Meeting. Eur J Endocrinol. 2024;190:G53—G151. https://doi.org/10.1093/ejendo/lvae050.
# Переклад Н.Л. Погадаєвої, к. мед. н., зав. відділення ендокринології Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» МОЗ України (pogadayeva@gmail.com).
□ Продовження. Початок у № 1, 2025. С. 28—50; № 2, 2025. С. 35—46.

© The Author(s) 2024. Published by Oxford University Press on behalf of European Society of Endocrinology

Контактна інформація • *Corresponding author*
Claus H. Gravholt, Department of Endocrinology and Internal Medicine, and Department of Molecular Medicine, Aarhus University Hospital, Palle Juul-Jensens Boulevard 99, 8200 Aarhus N, Denmark. E-mail: claus.gravholt@clin.au.dk;
Philippe F. Backeljauw, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, University of Cincinnati College of Medicine, 3333 Burnet Avenue, Cincinnati, OH 45229, United States. E-mail: philippe.backeljauw@cchmc.org

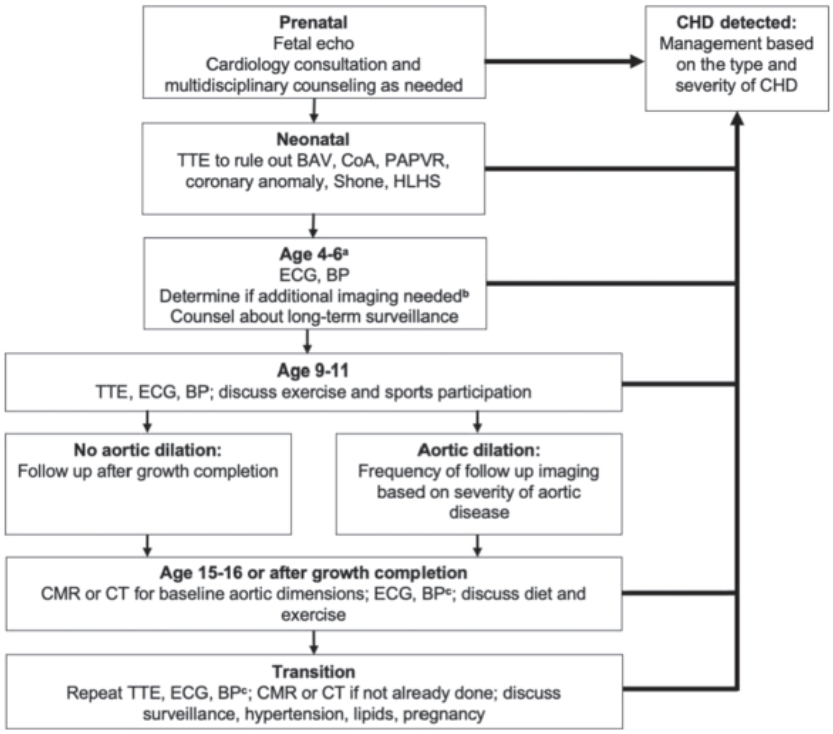


Рис. 2. **Пропонований робочий процес для спостереження за серцево-судинною системою від вагітності до пубертатного періоду дитини**

ТТЕ — трансторакальна ехокардіограма; ДАК — двостулковий аортальний клапан; CoA — коарктація аорти; PAPVR — часткове аномальне легеневе венозне повернення; HLHS — синдром гіпоплазії лівих відділів серця; ЕКГ — електрокардіограма; АТ — артеріальний тиск; МРС — магнітно-резонансне сканування серцево-судинної системи; КТ — комп'ютерна томографія.

[a]Розгляньте можливість більш раннього візиту за наявності симптомів, шуму або інших патологічних результатів обстеження серцево-судинної системи. Якщо кардіолог переглянув зображення новонароджених,клінічно значущі вроджені вади були заперечені та немає ознак або симптомів ВВС, слід відкласти спостереження за серцево-судинною системою до 9—11 років; [b]кардіолог може замовити додаткову візуалізацію до або під час візиту, якщо неонатальний ТТЕ не підтверджує морфологію клапана, анатомію коронарних судин або аномалію легеневих вен; [c]розгляньте 24-годинне амбулаторне вимірювання артеріального тиску (АМАТ) за можливості.

- At diagnosis, regardless of previous imaging:
  - Diagnostic workup should include complete CV imaging with TTE and CMR or CT.
- Individuals found to have CHD, aortic dilation, hypertension, arrhythmia, or another CV diagnosis should follow a surveillance schedule outlined by their cardiologist.
- Routine follow up (for individuals without a CV diagnosis):
  - In children between age 4 – 6 years[a]
  - In children between age 9 – 11 years
  - At age 15 – 16 or after growth completion
  - At transition
  - In adults at least every 5 – 10 years
- Before beginning fertility preservation or planned pregnancy[bc]
- Presentation with new symptoms:
  - Unexplained dyspnea
  - Congestive heart failure (orthopnea, lower extremity edema)
  - Syncope
  - Palpitations
- New concern for possible hypertension[b]:
  - Elevated clinic or home blood pressure values
- Abnormal test results:
  - Electrocardiogram that demonstrates left ventricular hypertrophy, bundle branch block, possible arrhythmia (QTc > 450 ms in girls (up to 16 years old) and > 460 ms in women (using Hodges formula), frequent atrial or ventricular ectopic beats) or right heart strain (new right ventricular conduction delay)
  - New diagnosis of RV dilation, coarctation, pulmonary hypertension, bicuspid aortic valve, thoracic aortic aneurysm, or evidence of shunting[b]
- New prescription of any medication that may cause cardiovascular side effects or exacerbate hypertension

Рис. 3. **Показання до консультації кардіолога**

CV— серцево-судинна; ТТЕ — трансторакальна ехокардіограма; МРС — магнітно-резонансне сканування серцево-судинної системи; КТ — комп'ютерна томографія; QTc — скоригований інтервал QT.

[a]Якщо кардіолог переглянув зображення новонароджених, клінічно значущі вроджені ураження були заперечені та немає ознак або симптомів ВВС, слід відкласти спостереження за серцево-судинною системою до 9—11 років;
[b]у цих ситуаціях кардіологічне спостереження та подальше спостереження можуть бути частішими та залежатимуть від типу й тяжкості ураження; [c]перед вагітністю або лікуванням безпліддя останнє дослідження серцево-судинної системи має бути проведене не пізніше ніж за 2 роки і не повинно бути прострочено згідно з останніми рекомендаціями кардіолога. Для найточнішої оцінки рекомендовано проведення КТ або МРТ.

чити ДАК, аномальне легеневе венозне повернення або варіант анатомії дуги аорти. Повторення ТТЕ пізніше в дитинстві та підтримання низького порогу для консультації щодо серцево-судинної системи може поліпшити діагностичну чутливість для ВВС (рис. 3). Установлення режиму лікування серцево-судинних захворювань протягом усього життя є ключовим питанням для молодих осіб із СТ.

Таблиця 11
Поширеність ВВС в осіб із СТ порівняно із загальною популяцією, %

Ураження	Особи із СТ	Загальне населення
Загальна захворюваність на ВВС	23—50	0,8
Двостулковий аортальний клапан	14—40	1—2
Коарктація аорти[a]	4—15	0,34
Бичача арка[b]	6—29	13
Аберантна права підключична артерія	6—8	0,5—2,5
Верхня порожниста вена, що персистує	2—13	0,3—0,5
Часткове аномальне легеневе венозне повернення	4—16	0,4—0,7
Гіпоплазія лівого серця	4—5	0,0002—0,0003

Примітка. [a]Поширеність значною мірою залежить від визначення, наприклад, гемодинамічної значущості та ступеня стенозу, зокрема псевдокоарктації (поява стенозу внаслідок перегину аорти); [b]спільний початок брахіоцефальної артерії та лівої загальної сонної артерії від дуги аорти.

4.3. Вроджені вади серця

- **R 4.1.** Якщо є серйозна підозра на СТ або він був підтверджений пренатально, ми рекомендуємо виконати ехокардіограму плода (●●●○).
- **R 4.2.** Ми рекомендуємо, щоб діагностика лівобічної ВВС у плода або дитини жіночої статі передбачала генетичну оцінку, зокрема тестування на СТ (●●●○).
- **R 4.3.** Ми рекомендуємо, щоб дитячий кардіолог був залучений у мультидисциплінарну команду, якщо ВВС виявлено пренатально в плода із СТ, щоб надати консультації щодо анатомії та фізіології дефекту, рекомендованого місця та способу пологів, а також післяпологового лікування серцево-судинної системи (●●○○).
- **R 4.4.** Ми рекомендуємо новонародженого з пренатально діагностованим або підозрюваним СТ обстежити за допомогою ТТЕ на 2—3-й день життя або раніше в разі підозри на ВВС, навіть якщо результати ехокардіограми плода або постнатального клінічниого огляду були нормальними (●●●○).
- **R 4.5.** У ситуаціях, коли постнатальна ТТЕ перед випискою після народження недоступна, ми рекомендуємо провести клінічну кардіологічну оцінку з вимірюванням артеріального тиску на чотирьох кінцівках, пульсоксиметрією, пальпацією пульсу на стегнових кістках, аускультацією серця та ЕКГ перед випискою з виконанням ТТЕ в умовах амбулаторії впродовж перших тижнів життя (●●●○).
- **R 4.6.** Ми рекомендуємо включити візуалізацію початку та проксимального ходу коронарних артерій для виявлення потенційних коронарних аномалій в оцінку серцево-судинної системи в усіх осіб із СТ (●●○○).
- **R 4.7.** Ми рекомендуємо проводити ТТЕ під час встановлення діагнозу всім дітям і дорослим із СТ, навіть якщо результати ехокардіограми плода або постнатального клінічного огляду були нормальними (●●●○).

4.3.1. Поширеність вроджених вад серця

Залежно від віку та використовуваного методу візуалізації поширеність ВВС при СТ становить від 40 до 60 %, найчастіше це лівобічні обструктивні ураження, такі як ДАК і коарктація (табл. 11) [3, 356, 385—388]. Поширеність вища в осіб із каріотипом 45,X порівняно з особами з мозаїцизмом X або іншими структурними аномаліями X-хромосоми [389—391]. Додаткові складки шкіри на шиї (перетинчаста шия) та збільшений передньо-задній діаметр грудної клітки є сильними провісниками артеріальних і венозних аномалій при СТ [390, 392, 393]. Щонайменше 13 % новонароджених дівчаток із коарктацією аорти мають СТ, тому коарктацію слід розглядати як незалежний маркер СТ [394]. Судинні аномалії, зокрема часткове аномальне легеневе венозне повернення, ліва плечеголовна вена, подовжена поперечна дуга та розширення брахіоцефальних артерій часто залишаються невиявленими, якщо не застосувати вдосконалені методи візуалізації [388, 395].

Вроджені аномалії коронарних артерій є відносно частими при СТ, але їхній вплив на ризик смертності невідомий [396]. Однак немає жодних доказів того, що раптова серцева смерть, пов'язана зі злоякісними аномаліями, такими як походження з протилежного синуса, збільшується при СТ [397]. Серцево-судинний хірург має знати про незвичайну коронарну анатомію, оскільки це може потребувати модифікації оперативного доступу та призвести до несприятливих результатів хірургічного втручання в осіб із невиявленими коронарними аномаліями [398].

4.3.2. Пренатальна та неонатальна кардіологічна оцінка

З удосконаленням ехокардіографії плода пренатальне виявлення ВВС стає дедалі більш поширеним, що дає змогу консультувати батьків і планувати перинатальне ведення на основі прогнозованого ризику гемодинамічного компромісу після народження. Таким чином, усі плоди з діагнозом СТ або підозрою на СТ мають пройти пренатальну

кардіологічну оцінку за допомогою ехокардіографії плода незалежно від каріотипу [399]. Якщо будь-яка ВВС виявлена пренатально, то рекомендовано невідкладне обстеження дитячим кардіологом для визначення місця та способу пологів і плану постнатального ведення з урахуванням виявленого ураження ВВС [400]. Коли ВВС виявляють у плода з каріотипом 45,X, то прогнозується, що ризик кесаревого розтину, несприятливих неонатальних наслідків і неонатальної смерті буде вищим, ніж у плодів без СТ із подібними ураженнями [401]. Таким чином, пренатальне консультування та планування перинатального ведення таких плодів має передбачати мультидисциплінарну команду, до складу якої входять як мінімум дитячий кардіолог, неонатолог і фахівець із медицини матері та плода.

Для плодів із відомим або підозрюваним СТ, але нормальними результатами ехокардіографії плода консультування має передбачати визнання того, що не всі ВВС можна легко виявити пренатально. Роздільна здатність ультразвукового зображення недостатня для розрізнення малих серцевих структур плода, таких як морфологія аортального клапана. Крім того, існують унікальні особливості кровообігу плода через фетальні шунти, такі як відкритий овальний отвір і артеріальна протока, які ускладнюють пренатальне виявлення коарктації аорти на ехокардіограмі плода. Тому не дивно, що фетальні ехокардіографічні дослідження виявили ВВС лише в 13—16 % плодів із СТ порівняно з 50 % у постнатальний період [401, 402].

Постнатальна ТТЕ рекомендована для всіх новонароджених із СТ, навіть якщо ехокардіограма плода була нормальною, оскільки ехокардіографія плода може виявити не всі ураження ВВС. Для новонароджених із СТ, які клінічно стабільні, з нормальною пульсоксиметрією новонародженого [403] та обнадійливим пульсом на стегновій кістці під час фізичного огляду, післяпологовий ТТЕ слід запланувати на 2-й або 3-й день життя залежно від очікуваного часу виписки. Постнатальний розвиток коарктації аорти можна повністю заперечити лише після завершення закриття протоки, що зазвичай відбувається у віці від 2 до 3 днів. Якщо в новонародженого є будь-які ознаки або симптоми, що стосуються ВВС, ТТЕ слід провести раніше. Висновки післяпологового ТТЕ визначають термін амбулаторного кардіологічного обстеження та подальшого лікування. Якщо немає ресурсів для проведення післяпологової ехокардіографії до виписки для новонародженого, який є клінічно стабільним і має обнадійливі показники артеріального тиску на 4 кінцівках, пульсоксиметрії, пульсу на стегнових кістках, аускультації серця та ЕКГ, то доцільно планувати виконання ТТЕ упродовж 4 тиж після народження.

4.3.3. Двостулковий аортальний клапан

Установлено, що ДАК виявляють у більше ніж 25 % осіб із СТ, або в 50 разів частіше, ніж у загальній популяції [404]. Поширеність морфології ДАК 1 типу може бути підвищеною в осіб із СТ [405]. ДАК часто асоціюється з розширенням грудної аорти, коронарними аномаліями, коарктацією та іншими лівобічними вродженими ураженнями [406], які слід активно перевіряти, якщо ДАК виявлено. Постійне спостереження необхідне особам із ДАК, щоб вирішити ці проблеми та запобігти можливим ускладненням. Незважаючи на те, що ДАК є загальною ознакою СТ, ізольована ДАК також поширена в загальній популяції (1—2 %). Таким чином, діагноз ДАК має спонукати до генетичної оцінки СТ лише за наявності додаткових клінічних ознак СТ.

4.3.4. Лікування ВВС при СТ

Структурні ураження серця, такі як шунти або коронарні аномалії, які переважають при СТ, можуть виявлятися болем у грудях, задишкою або синкопе в дітей або молодих дорослих. Нові серцево-судинні симптоми у молодих людей із СТ мають спонукати до огляду кардіолога (див. рис. 3).

Для осіб із СТ і ВВС рекомендації щодо кардіологічного нагляду, медикаментозної терапії та хірургічних підходів такі самі, як і для пацієнтів без СТ, як зазначено в настановах клінічного догляду для лікування ВВС плода, дитини або дорослого з ішемічною хворобою серця [400, 407, 408]. Лікування дисфункції клапана має відповідати чинним рекомендаціям щодо захворювань клапанів серця [409]. Оперативне лікування може бути більш складним при СТ [410—413]. Середня тривалість післяопераційного перебування в стаціонарі, частота повторних операцій і смертність більші порівняно з пацієнтами без СТ [414—416]. Черезшкірне лікування коарктації аорти хоча і є ефективним, може бути пов'язане зі значною захворюваністю та смертністю через підвищений ризик розшарування аорти при черезшкірному доступі. Ці ризики свідчать про те, що слід ретельно оцінити альтернативні варіанти лікування порівняно зі стратегією черезшкірного введення, враховуючи індивідуальні чинники ризику [417].

4.4. Візуалізація

- **R 4.8.** Ми рекомендуємо, щоб за відсутності серйозних серцево-судинних захворювань (гіпопластичного синдрому лівих відділів серця, комплексу Шона, коарктації аорти, ДАК, розширення аорти або серцевого шунтування) під час початкового ретельного скринінгу ТТЕ проводили у віці 9—11 років, після завершення росту або при переході на лікування дорослих, і принаймні кожних 5—10 років у дорослих (●●○○).
- **R 4.9.** Якщо серце й аорта повністю візуалізуються та є нормальними в немовляти чи дитини без симптомів, які могли б бути пов'язані із серцево-судинним захворюванням, початкове МРС все одно рекомендується, але його можна відкласти,

доки не можна буде виконати без загальної анестезії (●●○○).

- **R 4.10.** МРС слід виконувати на додатково або замість первинної скринінгової ехокардіографії всім підліткам і дорослим, у яких недавно діагностовано СТ. Візуалізація в ідеалі має бути проведена впродовж 12 міс, точний термін ґрунтується на результатах ехокардіографії (якщо її виконано першою), наявності додаткових чинників ризику та висновку клініциста (●●○○).
- **R 4.11.** Комп'ютерна томографія є розумною альтернативою, коли МРС не переноситься або недоступна. І КТ, і МРС мають передбачати оцінку грудної аорти за допомогою ехокардіографії або ЕКГ (●●○○).
- **R 4.12.** Ми рекомендуємо особам із СТ, особливо з розширенням аорти або ДАК, негайно пройти обстеження, якщо вони відчувають гострі симптоми, пов'язані з розшаруванням аорти, наприклад, дискомфорт у грудній клітці, шиї, плечі, спині чи боці, особливо якщо він раптово починається та є сильним (●●○○).

Неінвазивна візуалізація є важливою частиною серцево-судинного скринінгу та спостереження протягом усього життя осіб із СТ [233, 388, 396, 418—423], але візуалізація залишається недостатньо використаною та не застосовується систематично [420, 424]. Основними неінвазивними методами візуалізації є ТТЕ, МРС та КТ [425].

ТТЕ є цінним для діагностики та спостереження за ВВС і розширенням аорти [426—428], але його використання може бути обмеженим через погані акустичні вікна, особливо в дітей старшого віку та дорослих. Акустичне затінення має тенденцію до більшої виразності при СТ і може значно обмежувати чутливість ТТЕ для виявлення потенційно визначальних результатів уражень. МРС не обмежене анатомічними чинниками, а отже, більш чутливе до екстракардіальних уражень, таких як часткове аномальне легеневе венозне повернення [388, 395, 420]. МРС також є кращим за ТТЕ для діагностики ДАК, дилатації аорти й аномалій дуги аорти [395, 429—433], надає важливі дані щодо фракцій шунтів і об'ємів шлуночків, які можуть бути корисними для клінічного лікування [388]. МРС не є радіоактивним методом і може бути проведене без внутрішньовенного введення контрастної речовини, тому особливо цей метод корисний під час вагітності та в молодших осіб. Однак МРС є менш доступним порівняно з ТТЕ і потребує ширшого співробітництва з пацієнтом. Маленькі діти потребуватимуть загального наркозу, щоб пройти МРС. КТ є розумною альтернативою МРС, коли доступ до МРС обмежений або якщо людина не може переносити МРС без медикаментозного сну. КТ надає швидшу анатомічну інформацію порівнянної якості з МРС, але воно пов'язане з радіаційним опроміненням, яке збільшується, коли для точного вимірювання аорти використовують ЕКГ-синхронізацію. Тому КТ менш підходить для серійного спостереження.

4.5. Розширення та розшарування аорти

- **R 4.13.** Особи із СТ потребують довічного спостереження за серцево-судинною системою з частотою, яка має визначатися їхніми чинниками ризику розшарування аорти (●○○○).
- **R 4.14.** Для дітей віком до 15 років розширення аорти можна класифікувати за допомогою розрахунку СТ-специфічного Z-показника. Для дорослих і підлітків старше 15 років розширення аорти можна класифікувати шляхом розрахунку IBA, IPA, специфічного Z-показника СТ або Z-показника загальної популяції.
- **R 4.15.** Для дорослих із СТ ми рекомендуємо приймати обґрунтоване індивідуальне рішення щодо терміну планової операції на аорті з урахуванням чинників ризику розшарування аорти, зокрема помірного розширення аорти (IBA > 23 мм/м, IPA > 2,3 см/м^2 або Z > 3,5) із принаймні одним додатковим чинником ризику: ДАК, коарктація аорти, гіпертензія або швидке збільшення діаметра аорти (> 3 мм/рік). Ризик дисекції, імовірно, зростає за наявності більше ніж одного додаткового чинника ризику. Серйозне розширення аорти (IBA > 25 мм/м, IPA > 2,5 см/м^2 або Z > 4) як єдиний чинник ризику є підставою до проведення планової операції на аорті (●○○○).
- **R 4.16**. Для дітей із СТ ризик розшарування аорти значно нижчий, ніж у дорослих. Ми рекомендуємо приймати обґрунтоване індивідуальне рішення щодо терміну проведення планової операції на аорті з урахуванням чинників ризику розшарування аорти, зокрема помірного розширення аорти (вік < 15 років: Z > 3,5, вік ≥ 15 років: IBA ≥ 23 мм/м, IPA > 2,3 см/м або Z > 3,5), і гіпертензія, аортальна коарктація, ДАК або швидке збільшення діаметра аорти (> 3 мм/рік або Z > 1) (●○○○).
- **R 4.17.** Ми рекомендуємо щорічну оцінку артеріального тиску, бажано з використанням AMAT, і розпочати медикаментозну терапію, якщо гіпертонія підтверджена, для всіх осіб із СТ (●●○○).
- Частота розшарування аорти при СТ становить приблизно 164 на 100 тис. людино-років порівняно з 6 на 100 тис. людино-років у загальній популяції [382]. У 70 % випадків розшарування аорти походить із висхідної аорти (тип А), 30 % решта — із низхідної грудної аорти (тип В) [434]. При СТ розшарування виникають у відносно молодому віці (у середньому 30—35 років), як і при інших генетично зумовлених аортопатіях [435]. Розширення аорти, брахіоцефальної та сонної артерій може бути наявним навіть за відсутності структурного захворювання серця, що відповідає основній генералізованій артеріопатії [419, 436, 437]. Розшарування аорти виникають

Таблиця 12
Методи індексації діаметра висхідної аорти до розмірів тіла

Метод	Розрахунок	Відсікання розширення	Високий ризик відсікання
Абсолютний діаметр, см	Пряме вимірювання	> 4,0	> 4,5[a]
IBA, мм/м	Абсолютний діаметр/висота	> 20	> 25
IPA, см/м[2b])	Абсолютний діаметр/BSA[c]	> 2,0	> 2,5
Z -показник[b]	Z = (x – μ)/σd	> 2,5	> 4

Примітка. [a]Розглянемо абсолютний поріг діаметра для осіб із крайніми значеннями площі тіла (< 1,3 або > 0,4 м²) [439]; [b]використовуйте IPA або Z-індекс з обережністю при екстремальних значеннях ППТ (< 1,3 або > 2,4 м²); [c]використовуйте методи Дюбуа або Хейкока для розрахунку площі поверхні тіла; [d]розраховано відповідно до Campens, et al. [444] або Quezada, et al. Калькулятори [234] Z-оцінки доступні в Інтернеті або їх можна завантажити з Prakash et al. [442].

Таблиця 13
Вплив збільшення маси тіла на розмір висхідної аорти в жінки віком 40 років і зростом 150 см

Маса тіла, кг	50	60	70 a	70 a
IMT, кг/м	22,2	26,7	31,1	31,1
BSA (Хейкок)	1,45	1,60	1,74	1,74
BSA (Дюбуа)	1,43	1,55	1,65	1,65
Абсолютний діаметр, см	3,3	3,3	3,3	3,7
IBA, мм/м	22	22	22	25
IPA, см/м	2,3	2,1	2,0	2,2
Z-бал	2,5	2,2	1,9	3,0

Примітка. Значення, що вказують на розширення аорти, виділено жирним шрифтом. Абсолютні діаметри (3,3 або 3,7 см) за однакової маси тіла 70 кг не розглядають як показники розширення відповідно до чинних інструкцій.

при менших абсолютних діаметрах аорти при СТ, ніж при інших генетично зумовлених аортопатіях [434]. Проксимальний відділ аорти може розширюватися швидше в осіб із СТ за наявності ДАК [438], але немає доказів того, що загальний темп розширення аорти при СТ прискорюється порівняно з контрольною групою без СТ [421, 434].

Більшість осіб із СТ мають зріст значно нижчий для відповідного віку та статі, ніж у контрольній групі (загальній популяції). У цьому контексті застосування поточних порогових значень абсолютного діаметра для розширення аорти (> 4,0 см) або аневризми (> 4,5 см) у дорослих із СТ майже напевно призведе до відстроченого розпізнавання захворювання аорти [439]. Щоб виправити цю різницю в розмірі, ми рекомендуємо індексувати діаметр висхідної аорти до розміру тіла [440]. Найчастіше використовуваними методами індексації є Z-показник (безрозмірна одиниця, що вказує на кількість стандартних відхилень від середнього в популяції), IBA (діаметр аорти в міліметрах, поділений на довжину тіла в метрах) та IPA (діаметр аорти в сантиметрах, поділений на площу поверхні тіла (квадратний метр) (табл. 12) [232, 233, 441—443]. Ці методи індексації застосовують лише до висхідної аорти, а показники IPA або Z слід використовувати лише для медичних рішень у дорослих, у межах 1—2 стандартних відхилень від середньої площі поверхні тіла 1,7—1,9 м² для всіх дорослих жінок. На практиці IBA найпростіший у використанні. В одному дослідженні він продемонстрував більшу прогностичну цінність порівняно з абсолютним діаметром, Z-показником або IPA. Імовірно, це пов'язано з поширеністю ожиріння, яке може знизити показник IPA або Z (табл. 13) [233, 234, 445]. Недостатньо доказів, щоб рекомендувати якийсь один метод індексування [233]. Для прийняття хірургічного рішення може бути корисним порівняння методів індексації. Необхідно провести дослідження, щоб з'ясувати, який метод індексації може бути оптимальним для осіб із СТ.

Поширеність гіпертензії, коарктації аорти та ДАК є вищою в осіб із СТ, в яких виникло розшарування аорти. Тому ці діагнози розглядають як додаткові чинники ризику розшарування аорти [434]. Стрімка швидкість розширення аорти (> 3 мм/рік) також може бути чинником ризику розшарування, але це не підтверджено при СТ. Особам з одним або кількома з цих чинників може знадобитися частіше спостереження за аортою або інтенсивніша терапія для запобігання розшаруванню аорти (рис. 4 і 5).

Ми рекомендуємо прагматичний підхід до лікування осіб із розширенням аорти через відсутність клінічних випробувань у когортах СТ, на підставі яких можна було б надати рекомендації. Таким чином, медикаментозна терапія захворювань аорти при СТ має ґрунтуватися на поточних клінічних рекомендаціях щодо захворювань аорти [439, 446]. Як і при інших аортопатіях, кістозна медіальна дегенерація була задокументована в тканинах

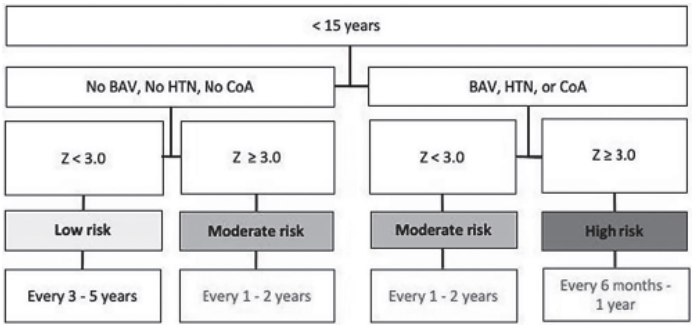


Рис. 4. **Запропонований алгоритм частоти обстеження аорти в дітей і підлітків із СТ на підставі прогнозованої тяжкості розширення аорти та додаткових чинників ризику розшарування аорти**

АГ — артеріальна гіпертензія; CoA — коарктація аорти. На частоту спостереження можуть впливати додаткові чинники ризику, наприклад, швидке розширення аорти. Спостереження за аортою означає вимірювання аорти за допомогою ТТЕ, МРС або КТ спеціалістом із серцево-судинних захворювань.

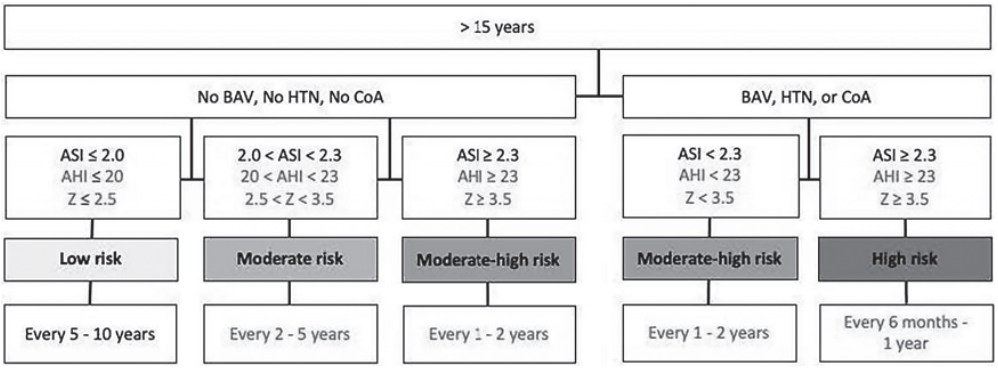


Рис. 5. **Запропонований алгоритм для частоти спостереження за аортою в дорослих із СТ на основі прогнозованої тяжкості розширення аорти та додаткових чинників ризику розшарування аорти**

АГ — артеріальна гіпертензія; CoA — коарктація аорти; ASI — IPA; AHI — IBA. На частоту спостереження можуть впливати додаткові чинники ризику, зокрема швидке розширення аорти. Якщо IPA > 2,5 см/м² (що відповідає IBA > 25 мм/м або Z > 4) або IPA > 2,3 см/м² (відповідає IBA > 23 мм/м або Z > 3,5) з додатковими чинниками ризику (див. текст), розгляньте оцінку для планового відновлення аорти. Спостереження за аортою означає вимірювання аорти за допомогою ТТЕ, МРС або КТ спеціалістом із серцево-судинних захворювань.

резектованої аорти, що свідчить про доцільність такої стратегії лікування. Оскільки артеріальна гіпертензія є поширеним явищем, підтримка нормального артеріального тиску може знизити ризик аортальних ускладнень [433, 441, 447]. Розшарування аорти може виникнути при її відносно нормальному абсолютному діаметрі, тому доцільно розпочати профілактичну терапію відразу після виявлення розширення аорти, особливо за наявності артеріальної гіпертензії.

Загалом технічні концепції та післяопераційний догляд для пацієнтів із СТ не відрізняються від таких у пацієнтів з аневризмою грудної аорти [446, 448]. При виборі операції на аорті спільне рішення пацієнта та виконавця має бути прийняте після консультації з досвідченою командою. У двох дослідженнях IPA > 2,5 см/м², що відповідає IBA > 25 мм/м або Z > 4, було визначено як незалежний чинник ризику розшарування аорти при СТ [435, 449]. Однак інші чинники (швидке збільшення абсолютного діаметра аорти (> 3 мм/рік), гіпертензія, коарктація аорти або ДАК), можуть збільшити ризик розшарування, тому їх слід ураховувати під час консультування пацієнтів щодо планової профілактичної процедури на аорті [435].

4.6. Гіпертонія

- **R 4.18.** Ми рекомендуємо лікування β-блокатором, блокатором рецепторів ангіотензину або обома препаратами для осіб із СТ, які мають гіпертензію та розширення аорти (вік < 15 років: Z ≥ 2,5, вік ≥ 15 років: IBA ≥ 20 мм/м, IPA > 2,0 см/м² або Z > 2,5) (●●○○).
- **R 4.19.** Ми пропонуємо розглянути можливість лікування бета-блокатором, блокатором рецепторів ангіотензину або обома препаратами для осіб із СТ, які мають розширення аорти (вік < 15 років: Z ≥ 2,5, вік ≥ 15 років: IBA ≥ 20 мм/м, IPA > 2,0 см/м² або Z > 2,5), навіть якщо вони не мають гіпертонії (●○○○).
- **R 4.20.** Ми рекомендуємо, щоб медикаментозне лікування гіпертензії для всіх осіб із СТ, які не мають розширеної аорти (вік < 15 років: Z < 2,5, вік ≥ 15 років: IBA < 20 мм/м, IPA < 2,0 см/м² або Z < 2,5), ґрунтувалося на відповідних рекомендаціях щодо медичного лікування гіпертонії для дітей або дорослих (●●○○).

4.6.1. Поширеність гіпертонічної хвороби

Артеріальна гіпертензія в 3—4 рази більше поширена серед осіб із СТ, ніж у контрольній групі, неза-

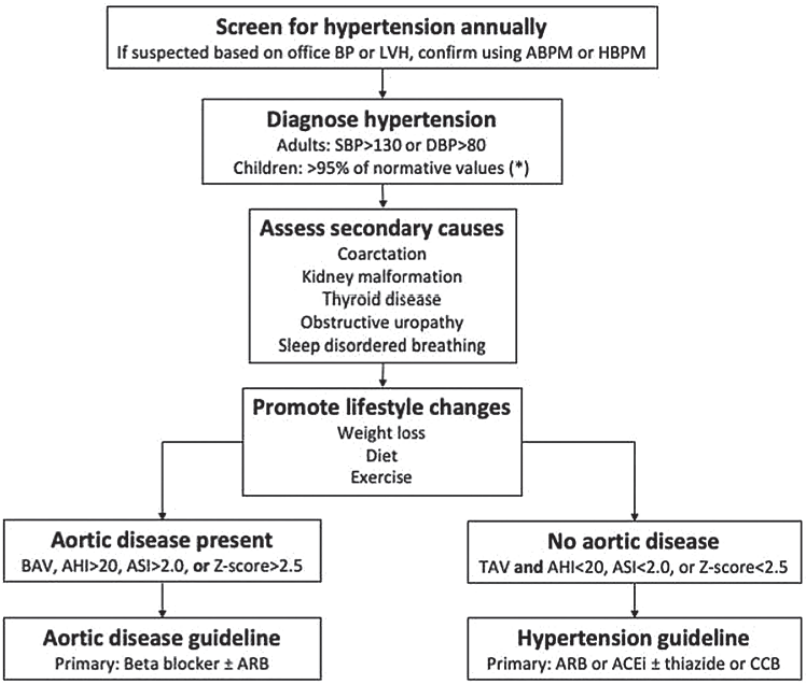


Рис. 6. **Алгоритм ведення АГ при СТ**

АТ — артеріальний тиск; ГЛШ — ознаки гіпертрофії лівого шлуночка на ЕКГ або ехокардіограмі; АМАТ — амбулаторне моніторування АТ; ДМАТ — домашній моніторинг артеріального тиску; САТ — систолічний артеріальний тиск; ДАТ — діастолічний АТ; ДАК — двостулковий аортальний клапан; ТАК — тристулковий аортальний клапан; ІВА — індекс висоти аорти (мм/м); ІРА — індекс розміру аорти (см/м^2); БРА — блокатор рецепторів ангіотензину; ІАПФ — інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту; ДБКК — дигідропіридиновий блокатор кальцієвих каналів; Захворювання аорти — розширення або розшарування аорти.

*Для дітей діагностика гіпертонії залежить від нормативних значень з урахуванням віку, статі та зросту, які можуть відрізнятися в регіональних рекомендаціях [471, 473].

лежно від каріотипу [450—452]. Поширеність гіпертензії становить 20—40 % у дітей із СТ [441, 453] і до 60 % у дорослих [357, 452, 454—456]. Системна гіпертензія виникає в ранньому віці, її частота та тяжкість прогресують упродовж дорослого віку [384, 450]. Гіпертензія частіше трапляється в осіб із дисморфізмом, коарктацією або нирковими аномаліями, але також може бути ідіопатичною [457]. Артеріальна гіпертензія може зберігатися після відновлення коарктації навіть у тих, хто не має залишкових градієнтів тиску в низхідній аорті. Внутрішня форма аорти в осіб із СТ, які не мають коарктації, також може спричинити гіпертензію та підсилюватися в міру подовження аорти [433]. Таким чином, довічний моніторинг гіпертензії має важливе значення для осіб із СТ.

4.6.2. Скринінг на гіпертензію

Усім пацієнтам із СТ рекомендують частий скринінг для виявлення гіпертензії, починаючи з дитинства [447, 458, 459]. Гіпертрофія лівого шлуночка та збільшення маси шлуночка зазвичай спостерігаються при СТ, навіть у тих, у кого не діагностовано гіпертензію [460, 461]. Це може бути спричинене впливом гіпертонії на кінцевий орган, зміною біомеханіки аорти або нерозпізнанням добових коливань артеріального тиску, які маскуються під час вимірювання артеріального тиску в клініці [454]. Жорсткість проксимального відділу аорти часто підсилюється при СТ, навіть якщо аорта не розширена, а аортальний клапан тристулковий [462—465]. АМАТ може бути корисним для підтвердження підозри на гіпертензію та документування порушення нічного зниження артеріального тиску, пов'язаного з іншими ознаками вегетативної дисфункції при СТ [328, 466, 467]. Постійна або нічна гіпертензія має місце в 50 % пацієнтів із СТ, починаючи з молодого віку [468]. Діагноз нічної гіпертензії можна встановити лише за допомогою АМАТ. Тому ми рекомендуємо АМАТ для спостереження за гіпертензією в дорослих і дітей, починаючи з 10 років. Інші методи скринінгу на гіпертензію, такі як домашній моніторинг артеріального тиску, про який повідомляють пацієнти, або тестування субмаксимального фізичного навантаження, є доцільними, якщо АМАТ недоступний [469, 470]. Хоча гіпертензія корелює з наявністю розширеної аорти при СТ, жодні дослідження не продемонстрували, що антигіпертензивна терапія уповільнює або запобігає розширенню аорти [447, 456, 458]. Однак наявність артеріальної гіпертензії є додатковим аргументом для початку медикаментозного лікування за наявності розширення аорти.

4.6.3. Лікування гіпертензії

Існує кілька рекомендацій щодо оцінки системної гіпертензії в дітей і підлітків [471] або дорослих [472], але жодна з них не стосується гіпертензії в осіб із СТ. Тому ми пропонуємо алгоритм оцінки та лікування артеріальної гіпертензії при СТ, який ґрунтується на поточних рекомендаціях (рис. 6).

Гіпертонію в дорослих визначають як середній систолічний артеріальний тиск > 130 мм рт. ст. або середній діастолічний артеріальний тиск > 80 мм рт. ст. принаймні за двома вимірюваннями [472]. У дітей діагностика гіпертензії залежить від нормативних значень з урахуванням віку, статі та зросту, які можуть відрізнятися в регіональних рекомендаціях [471, 473]. Для всіх осіб із СТ, які мають гіпертензію, важливо діагностувати та лікувати вторинні причини гіпертензії, такі як аномалії нирок, обструктивна уропатія або коарктація. За наявності

гіпертонії слід розглянути як немедикаментозне, так і медикаментозне лікування. У всіх випадках терапевтичний підхід до гіпертонії слід розпочинати з оцінки та лікування такого чинника ризику, як ожиріння, консультування щодо дієти та заохочення до здорового способу життя, наприклад, виконання регулярних аеробних вправ.

Якщо наявне захворювання аорти (ДАК, розширення, визначене як Z > 2,5, ІВА > 20 мм/м або ІРА > 2,0 см/м^2, або розшарування аорти), початкові цілі лікування та антигіпертензивні препарати слід обирати відповідно до рекомендацій ACC/AHA 2022 року щодо діагностики та лікування захворювань аорти [439]. Медикаментозна терапія гіпертензії для осіб із СТ і розширенням аорти має передбачати використання β-блокатора, блокатора рецепторів ангіотензину (БРА) або обох препаратів, які, як було показано, запобігають розширенню та розшаруванню аорти в осіб з іншими захворюваннями аорти [439]. Вибір між β-блокатором і БРА має ґрунтуватися на спільному прийнятті рішення пацієнтом і родиною з урахуванням частоти серцевих скорочень у спокої, аномалії на електрокардіограмі та побічних ефектів, зокрема втоми. Якщо захворювання аорти відсутнє (TAV і Z < 2,5, ІВА < < 20 мм/м або ІРА < 2,0 см/м, відсутність розшарування), то початкові цілі лікування і вибір антигіпертензивних препаратів має ґрунтуватися на поточних рекомендаціях щодо гіпертензії — інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту або БРА як терапія першої лінії для дорослих і дітей залежно від супутніх захворювань, зокрема цукрового діабету [471—473].

4.6.4. Естрогенні добавки та гіпертонія

Існують непереконливі докази впливу добавок естрогену на артеріальний тиск. Недавнє рандомізоване клінічне випробування не виявило різниці за швидкістю підвищення артеріального тиску протягом 5 років у молодих учасників із СТ (середній вік — (23 ± 2) роки), яким було призначено 2 або 4 мг пероральних добавок E_2 [328]. Перехресне дослідження показало, що жорсткість стінки артерії та центральний артеріальний тиск зменшилися в старших осіб з СТ (середній вік — (29 ± 9) років) після того, як вони припинили прийом 2 мг перорального E_2 [358]. Інше дослідження показало, що артеріальний тиск знизився під час лікування E_2 (перорально або ТД) упродовж 6 міс порівняно з відсутністю лікування протягом 4 міс [357]. Існують докази того, що артеріальний тиск може бути значно нижчим при застосуванні ТД препаратів E_2 порівняно з пероральним етинілом E_2, але це не було перевірено для СТ [359].

4.7. Коагуляція та тромбоз

- **R 4.21.** Ми не рекомендуємо рутинного скринінгу на порушення зсідання крові перед початком ЗГТ у жінок. Діагностика, спостереження та лікування порушень зсідання крові при СТ мають ґрунтуватися на відповідних клінічних рекомендаціях для дітей або дорослих для загальної популяції (●○○○).

Коагуляція загалом є нормальною при оцінці у великих когортах осіб із СТ, а СТ не є незалежним чинником ризику венозного тромбозу [29]. Хоча є дані про підвищення рівня прокоагулянтних чинників і зниження рівня протеїнів С та S у деяких осіб із СТ [129 474], але більшість досліджень виявили нормальні рівні факторів зсідання крові, фібринолітичних факторів і час зсідання крові [455]. Крім того, немає доказів того, що ЗГТ підвищує ризик тромбозу глибоких вен [29].

Дані про наслідки венозного тромбозу є рідкісними при СТ, а загальна основна причина тромботичних подій не виявлена. Оскільки не описано постійних аномалій венозного тромбозу, немає консенсусу на основі доказів щодо того, коли оцінювати систему зсідання крові в осіб із СТ. Однак підвищення обізнаності про тромбоемболічні захворювання може допомогти виявити відносно невелику кількість осіб із СТ, які мають проблеми з коагуляцією.

Венозні аномалії (аномальні легеневі вени, ліва верхня порожниста вена) частіше трапляються при СТ, але не відомо, чи підвищують ризик тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок вади розвитку нижньої порожнистої вени або тазових вен [395, 475]. Слід розглянути венозну обструкцію, якщо в особи із СТ розвивається неспровокований венозний тромбоз.

4.8. Гіперліпідемія

- **R 4.22.** Ми рекомендуємо початково проводити дослідження ліпідного профілю не пізніше віку першого скринінгу, рекомендованого національними рекомендаціями, або під час переходу до дорослої медичної допомоги, і повторювати його кожних 3 роки. Діагностика та лікування гіперліпідемії при СТ повинні базуватися на відповідних педіатричних або дорослих клінічних рекомендаціях для загальної популяції. (●●○○).

Гіперхолестеринемія є поширеною при СТ. На неї впливає багато внутрішніх чинників, зокрема ожиріння, метаболічний синдром і діабет 1 або 2 типу. Особи із СТ і супутніми захворюваннями часто демонструють вищий рівень загального холестерину, холестерину ЛПНЩ та тригліцеридів порівняно з контрольною групою, хоча про значне підвищення повідомляють нечасто [331, 476]. Імовірно, специфічної дисліпідемії, пов'язаної із СТ, не існує [331, 455].

Хоча є докази того, що лікування естрогеном може впливати на концентрацію ліпідів, цей вплив не є клінічно значущим. Крім того, тип або спосіб введення естрогену, імовірно, не змінює серцево-судинного ризику [29]. Таким чином, немає жодного обґрунтування проведення рутинної оцінки вмісту ліпідів до початку ЗГТ. Немає міжнародно-

го консенсусу щодо того, коли починати моніторинг ліпідів в осіб із СТ. Невелике дослідження показало незначне підвищення рівня ліпідів у плазмі в дітей і підлітків із СТ [477]. Однак в учасників цього дослідження був значно більшим обвід талії, порушена толерантність до глюкози та вищий артеріальний тиск [477]. Це означає, що здорова особа з нормальною масою тіла із СТ може не мати підвищеного ризику дисліпідемії як такої.

Якщо виявлено гіперліпідемію, то важливо дослідити потенційні вторинні причини, такі як гіпотиреоз, сімейна гіперхолестеринемія або первинна гіпертригліцеридемія. Лікування має відповідати рекомендаціям для загальної популяції, які передбачають зміну дієти, втрату маси тіла та фізичну активність при початковій стратегії [478]. Вплив статинів, можливо, підвищує ризик розвитку діабету в осіб із СТ, які вже мають високий ризик метаболічних порушень [479, 480]. Ми визнаємо, що ця проблема потребує додаткових досліджень, щоб з'ясувати регіональні відмінності, коли оцінювати та втручатися [478].

4.9. Ішемічна хвороба серця

- **R 4.23.** Ми рекомендуємо, щоб новий біль у грудях, незалежно від віку, оцінив кардіолог. Діагностика, спостереження та лікування ішемічної хвороби серця при СТ мають ґрунтуватися на відповідних клінічних рекомендаціях для дітей або дорослих для загальної популяції (●●○○).

Ішемічна хвороба серця є основною причиною захворюваності та смертності при СТ [27, 29]. Дослідження, в яких використано свідоцтво про смерть для визначення причини смерті, показали, що стандартизований коефіцієнт смертності від ішемічної хвороби серця підвищений при СТ, причому більшість смертей через ішемічну хворобу серця відбувається після 45 років [27]. Основними чинниками ризику ішемічної хвороби серця при СТ є гіпертонія, діабет і метаболічний синдром [481].

Немає жодних доказів того, що СТ спричинює схильність до ішемічної хвороби серця незалежно від традиційних серцево-судинних чинників ризику, таких як гіпертонія, діабет 2 типу, ожиріння або куріння [482, 483]. У двох дослідженнях отримано суперечливі висновки щодо цього за допомогою КТ коронарних артерій [482, 483]. Однак наявність ВВС може підвищити ймовірність розвитку ішемічної хвороби серця в пізнішому віці [484]. За відсутності доказів конкретної причини, пов'язаної з СТ, лікування ішемічної хвороби серця має ґрунтуватися на відповідних клінічних рекомендаціях.

Рутинний скринінг на ішемічну хворобу серця в безсимптомних осіб не дав користі та не має розглядатися при СТ [485]. Однак якщо дорослий із СТ, який має серцево-судинні чинники ризику, відчуває біль у грудях, насамперед слід заперечити ішемічну хворобу серця. Завдяки широкому використанню КТ-ангіографії в різних клінічних умовах необструктивні коронарні бляшки, імовірно, виявлятимуть випадково в осіб із СТ. Це може спонукати до ретельнішої оцінки гіпертензії, рівня глюкози та ліпідного статусу, але не до первинної профілактичної терапії ацетилсаліциловою кислотою через низьку ймовірність користі та високий ризик кровотечі [486].

4.10. Електрокардіографічні порушення та аритмії

- **R 4.24.** Ми рекомендуємо виконувати ЕКГ у стані спокою під час діагностики, щоб оцінити результати, що відповідають ВВС аритмії або аномалії провідності. У подальшому ЕКГ слід проводити через інтервали, які вважають доцільними з урахуванням вихідних даних, основної ВВС та клінічного перебігу (●●●●).
- **R 4.25.** Ми пропонуємо, з огляду на попереднє занепокоєння щодо подовження інтервалу QTc в осіб із СТ, щоразу, коли пацієнтові із СТ виконують ЕКГ, слід розраховувати інтервал QTc, в ідеалі за формулою Ходжеса. Проте останні дослідження показали, що подовження інтервалу QTc не є поширенішим в осіб із СТ порівняно із загальною популяцією, якщо виявлено подовження інтервалу QTc > 450 мс у дівчат (до 15 років), > 460 мс у жінок, а також при використанні формули Ходжеса (●●○○).
- **R 4.26.** Ми рекомендуємо, щоб стандартні настанови для загальної популяції застосовували в осіб із СТ, якщо подовження інтервалу QTc > 480 мс за формулою Ходжеса виявлено принаймні на двох серійних електрокардіограмах. За таких обставин необхідна консультація кардіолога, можливо, електрофізіолога (●●●○).

Більшу частоту серцевих скорочень у стані спокою задокументовано в когортах СТ, що пов'язано з підвищеним симпатичним тонусом у стані спокою та іншими ознаками дизавтономії [487, 488]. Частота надшлуночкових аритмій, зокрема фібриляції передсердь, може бути більшою в осіб із СТ порівняно із загальною популяцією [29, 488, 489]. Інші аномалії, виявлені під час ЕКГ (комплекси «RSR», відхилення осі вправо, гіпертрофія правого шлуночка, прискорена атріовентрикулярна провідність, аномалії зубця Т), також трапляються з більшою частотою порівняно із загальною популяцією. Однак у багатьох випадках ці знахідки незначні, а клінічні наслідки незрозумілі [487, 490, 491].

У формулі Ходжеса для розрахунку інтервалу QTc використано лінійний, а не експоненціальний член, тому вона дає змогу менше переоцінювати QTc для частоти серцевих скорочень > 60 уд./хв. З огляду на частоту підвищеної частоти серцевих скорочень у спокої розрахунок інтервалу QTc за формулою Ходжеса пропонують використовувати в осіб із СТ [1, 492]. Дослідження, опубліковані після 2016 р., показали, що подовження інтервалу QTc може бути не більш поширеним серед осіб із СТ

порівняно із загальною популяцією, якщо визначати подовження інтервалу QTc як > 450 мс у дівчат і > 460 мс у жінок за формулою Ходжеса. Не доведено зв'язку між подовженням інтервалу QTc в осіб із СТ і раптовою серцевою смертю [491, 493, 494].

Усім особам із СТ під час встановлення діагнозу слід провести базову ЕКГ, яка може надати дані щодо можливих структурних аномалій серця чи провідності. Частота проведення контрольних ЕКГ має визначатися базовими характеристиками електрокардіограми та клінічним перебігом (тобто виявлення ВВС, розвиток гіпертензії, розвиток аритмії, нові тривожні симптоми, застосування певних препаратів). Пацієнтам із ВВС, артеріальною гіпертензією або аритміями в анамнезі ЕКГ слід проводити з інтервалами, які кардіолог вважає доцільним з урахуванням конкретного діагнозу та показань. Особам із СТ, які не мають відомих діагнозів, зазначених вище, або нових симптомів, а також не приймають препаратів, що спричинюють занепокоєння, слід виконувати ЕКГ під час кожного рекомендованого візиту (див. рис. 2).

Ми пропонуємо, щоб межі подовження інтервалу QTc і порогові значення для подальшого опрацювання, направлення, обмеження активності та обмеження прийому препаратів узгоджувалися з чинними рекомендаціями товариства та рекомендаціями експертів [492, 495].

4.11. Вправи та діяльність

- **R 4.27**. Ми рекомендуємо регулярні аеробні фізичні навантаження як частину здорового способу життя всім особам із СТ (●○○○).
- **R 4.28**. Ми рекомендуємо враховувати функцію аортального клапана, наявність інших ВВС і гіпертензію при визначенні рекомендацій щодо занять спортом для осіб із СТ та розширенням аорти (●○○○).
- **R 4.29**. Ми припускаємо, що особам із нормальним розміром аорти (вік < 15 років: Z < 2,5, вік ≥15 років: ІВА < 20 мм/м, ІРА < 2,0 см/м^2 або Z < 2,5) доцільно займатися всіма видами спорту (●○○○).
- **R 4.30**. Ми припускаємо, що для осіб із легким або помірним розширенням аорти (вік < 15 років: Z 2,5—3,5, вік ≥ 15 років: ІВА 20—23 мм/м, РА 2,0—2,3 см/м^2 або Z 2,5—3,5) участь у статичних і динамічних спортивних змаганнях низької та помірної інтенсивності може бути прийнятною, але слід уникати тренування з обтяженнями (●○○○).
- **R 4.31**. Ми пропонуємо, щоб особам із помірно або сильно розширеною аортою (вік < 15 років: Z > 3,5, вік ≥ 15 років: ІВА > 23 мм/м, ІРА > > 2,3 см/м^2 або Z > 3,5) рекомендували не брати участь у спортивних змаганнях, інтенсивних тренуваннях з обтяженнями або фізичні навантаження з ризиком контактної травми грудей (●○○○).

У більшості осіб із СТ ефективність від фізичних вправ переважає над дуже низьким ризиком розшарування аорти, спричиненого фізичними навантаженнями. Тому фізичні вправи слід пропагувати як складову здорового способу життя.

За даними останніх опитувань, малорухливий спосіб життя зареєстровано більше ніж у половини дітей та дорослих із СТ. Він був пов'язаний з артеріальною гіпертензією [496—498]. Немає жодних доказів того, що фізична здатність є нижчою при СТ [499, 500]. З огляду на схильність до ожиріння та метаболічний синдром при СТ, медичні працівники мають пам'ятати про значні переваги «здорового для серця» способу життя через низький ризик розшарування аорти при СТ (близько 40 : 100 000 пацієнто-років), рідкісність випадків розшарування аорти, пов'язаних із фізичними вправами, та збільшення кількості доказів того, що вправи під наглядом є безпечними для осіб з аневризмою або розшаруванням грудної аорти [501—503]. Хоча немає опублікованих даних про вплив фізичних вправ на судинні захворювання при СТ, показано, що аеробні вправи знижують темп росту аорти на мишачій моделі синдрому Марфана, а також може бути захисним для людей [504, 505]. Таким чином, слід пропонувати індивідуальний рівень фізичної активності. Згідно з чинними рекомендаціями щотижнева фізична активність має передбачати щонайменше 150 хв середньої інтенсивності, переважно аеробної фізичної активності для дорослих, і щонайменше 60 хв щоденної помірної та інтенсивної діяльності для дітей [506]. До початку програми вправ важливо оцінити та лікувати будь-які вроджені чи набуті серцево-судинні ураження, які можуть підвищити ризик від фізичного навантаження, такі як ДАК, розширення грудної аорти, гіпертонія чи ішемічна хвороба серця, проконсультувавшись із кардіологом. У разі врахування та лікування цих ризиків більшість осіб із легким та помірним розширенням аорти (Z ≤ 3,5, ІВА ≤ 23 мм/м або ІРА ≤ 2,3 см/м^2) можуть безпечно займатися розважальною діяльністю низької та помірної інтенсивності. Заняття високоінтенсивними та контактними видами спорту або фізичною активністю, а також у часть у змаганнях заборонені для тих, хто має СТ і розширену аорту (ІВА ≥ ≥ 20 мм/м, ІРА ≥ 2,0 см/м^2 або Z ≥ 2,5) [507]. Практичні рекомендації щодо типу, частоти та інтенсивності фізичних вправ мають ґрунтуватися на настановах Європейського товариства кардіологів 2020 р. щодо спортивної кардіології та фізичних вправ у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями [508]. Для осіб із СТ, які не мають вроджених чи набутих серцево-судинних захворювань, наявних доказів недостатньо для рекомендацій щодо змагань із легкої атлетики.

4.12. Лікування серцево-судинної системи під час вагітності

- **R 4.32.** Ми рекомендуємо проводити візуалізацію серцево-судинної системи (в ідеалі МРС

або КТ) принаймні за 2 роки до запланованої вагітності або використання допоміжних репродуктивних методів і повторювати її ближче до вагітності, якщо це рекомендує спеціаліст із серцево-судинних захворювань (●●○○).

- **R 4.33.** За наявності розширення аорти (ІВА > 20 мм/м, ІРА > 2,0 см/м^2 або Z > 2,5) або принаймні одного іншого чинника ризику розшарування (ДАК, коарктація аорти, гіпертензія, швидке збільшення діаметра аорти) ми рекомендуємо поінформовану індивідуальну перинатальну серцево-судинну допомогу мультидисциплінарною групою, до складу якої в ідеалі має входити спеціаліст із медицини матері та плода та кардіолога, який має досвід ведення жінок із СТ, бажано в центрі, який має досвід хірургії аорти та СТ (●○○○).
- **R 4.34**. За наявності серйозного розширення аорти (ІВА > 25 мм/м, ІРА > 2,5 см/м^2 або Z > 4) та особливо інших чинників ризику розшарування аорти (попередня операція на аорті, попереднє розшарування аорти або швидке збільшення діаметра аорти (> 3 мм на рік), ДАК, гіпертонія або коарктація аорти) ми пропонуємо уникати допоміжних репродуктивних технологій або спонтанного зачаття (●○○○).
- **R 4.35.** Ми рекомендуємо суворий контроль артеріального тиску до цільового рівня < 130/80 мм рт. ст. упродовж перинатального періоду. Антигіпертензивну терапію та низькі дози ацетилсаліцилової кислоти для профілактики несприятливих наслідків вагітності через прееклампсію та пов'язані з нею гіпертензивні розлади слід застосовувати відповідно до чинних клінічних практичних рекомендацій (●●○○).
- **R 4.36**. Ми рекомендуємо проходити ТТЕ принаймні один раз під час вагітності жінкам із низьким ризиком (ІВА < 20 мм/м, Z < 2,5, ІРА < 2,0 см/м^2 , відсутність ДАК, коарктації аорти, гіпертензії або швидкого збільшення діаметра аорти), в ідеалі на 20-му тижні вагітності (●●○○).
- **R 4.37.** За наявності розширення аорти (ІВА > 20 мм/м, ІРА > 2,0 см/м^2 або Z > 2,5) або принаймні одного іншого чинника ризику (ДАК, коарктація аорти, гіпертензія, швидке збільшення діаметра аорти) ми пропонуємо ТТЕ принаймні один раз на 12 тиж під час вагітності або частіше за потреби. Проведення додаткового візуалізаційного дослідження на початку третього триместру є доцільним і настійно рекомендується за наявності тривожних змін за даними ТТЕ у другому триместрі (●○○○).
- **R 4.38.** Ми рекомендуємо проводити МРС (без контрастної речовини) під час вагітності, якщо за даними ТТЕ запідозрено швидке розширення аорти. Якщо сегменти аорти, які раніше були розширені, неможливо адекватно візуалізувати або якщо є підозра на нове розширення, для підтвердження слід провести МРС (●●○○).
- **R 4.39.** Ми припускаємо, що швидке збільшення діаметра аорти (> 3 мм порівняно з візуалізацією до зачаття) є підставою для повторної оцінки ризику та обговорення в експертному центрі з міждисциплінарною командою для визначення потенційних чинників ризику розшарування аорти, що піддаються модифікації, у матері, під час пологів і для післяпологового планування, зокрема профілактичного протезування аорти (●○○○).
- **R 4.40.** Ми рекомендуємо, щоб спосіб пологів немовляти ґрунтувався на найбезпечнішому методі запобігання аортальним і акушерським ускладненням, індивідуальних уподобаннях та досвіді місцевих професіоналів. Слід розглянути профілактичні заходи (епідуральна анестезія, прискорена друга стадія пологів), які знижують ризик розшарування аорти й особливо рекомендуються за наявності розширення аорти (ІВА > 20 мм/м, ІРА > 2,0 см/м^2 або Z > 2,5) або додаткових чинників ризику розшарування аорти (ДАК, коарктація аорти, гіпертензія, швидке збільшення діаметра аорти). Кесарів розтин є кращим для осіб із серйозним розширенням аорти (ІВА > 25 мм/м, ІРА > 2,5 см/м^2 або Z > 4) або анамнезом розшарування аорти (●○○○).
- **R 4.41.** Ми рекомендуємо післяпологову візуалізацію серця та консультацію кардіолога через ризик розшарування аорти. Для осіб із серйозним розширенням аорти (ІВА > 25 мм/м, ІРА > > 2,5 см/м^2 або Z > 4) або розшаруванням аорти в анамнезі перший візит має відбутися через 2—6 тиж після пологів із принаймні одним додатковим візитом до кардіолога. Для осіб із менш тяжким захворюванням аорти може бути достатньо одного візиту через 4—6 міс після пологів, перш ніж відновити звичайні інтервали під час спостереження (●○○○).
- **R 4.42.** Ми рекомендуємо, щоб особи, які можуть завагітніти та мають лівобічні обструктивні ураження (субаортальний стеноз, стеноз аортального клапана або коарктація), проходили регулярне обстеження аорти й серцево-судинної системи з урахуванням можливості втручання до вагітності (●○○○).
- **R 4.43.** Ми рекомендуємо не вагітніти особам із тяжким субаортальним або аортальним стенозом клапана, значним захворюванням клапана та зниженою серцевою функцією (●○○○).

4.12.1. Розширення та розшарування аорти

У 2003 р. опубліковано перші повідомлення про серйозні кардіологічні ускладнення та смерть вагітних жінок із СТ [509]. Початкові оцінки материнської смертності внаслідок розшарування аорти під час вагітності були набагато вищими, ніж в останніх дослідженнях, імовірно, тому, що кардіологічні обстеження до вагітності проводили рідше в старших когортах [510—513]. Немає доказів того, що

багатоплідна вагітність є значущим чинником ризику ускладнень з боку аорти, хоча багатоплідна вагітність і перенесення кількох ембріонів призводять до підвищеного ризику гіпертензії, що може спричинити ризик розшарування [514]. Серцево-судинні потреби під час вагітності високі через збільшення серцевого викиду, ударного об'єму, частоти серцевих скорочень і об'єму плазми. Ризик розшарування аорти може бути підвищеним у перинатальний період за наявності СТ [515—517]. Вважалося, що допоміжні репродуктивні технології є чинником ризику розширення або розшарування аорти, але останні дослідження не виявили різниці за аортальними ускладненнями [510]. Кілька досліджень показали, що розміри аорти істотно не змінюються під час вагітності [511, 512]. У випадку СТ, коли аорта розширена, немає досліджень, які б розглядали доцільність планової операції на аорті до вагітності. Після відновлення проксимального відділу аорти жінки із СТ також належать до групи високого ризику розшарування аорти.

4.12.2. Інші серцево-судинні захворювання

Окрім ризику розшарування аорти, жінки із СТ можуть мати інші серцево-судинні аномалії, такі як стеноз аортального клапана або коарктація аорти, що може вплинути на ведення вагітності та пологів. Гемодинамічні наслідки стенозувальних ДАК, субаортальної обструкції та коарктації можуть підсилюватися збільшенням серцевого викиду під час вагітності. Важливо провести всебічне обстеження до того, як пацієнтка завагітніє, щоб визначити потенційні ризики та надати рекомендації щодо втручання на клапані до вагітності, відновлення коарктації або інших необхідних заходів. Також важливо порівняти потенційні ризики, пов'язані з такими втручаннями, як заміна механічного клапана, що потребує терапії варфарином під час вагітності, з ризиками вагітності без втручання. Незважаючи на обмежені дані про СТ, дослідження Реєстру вагітності та серцевих захворювань (ROPAC) чітко продемонструвало, що жінки з помірним або тяжким стенозом аорти можуть успішно завагітніти без летального наслідку. Однак у деяких виникла серцева недостатність і знадобилося медичне втручання [518]. Проблеми з гемодинамікою під час вагітності подібні до таких у пацієнтів із субаортальним стенозом [519].

Вагітність зазвичай добре переноситься жінками, яким проведено лікування коарктації аорти [520]. Однак особи з невиправленою коарктацією або ті, кому проведено операцію, за наявності гіпертензії, залишкової коарктації або розширення аорти мають підвищений ризик розвитку ускладнень, зокрема розшарування аорти [521]. Таким чином, оцінка та консультування перед вагітністю мають передбачати повну візуалізацію аорти та контроль артеріального тиску. Слід уникати балонної дилатації коарктації під час вагітності при СТ через ризик ускладнень [417].

Ця настанова не рекомендує вагітності лише для симптоматичних пацієнтів із тяжким аортальним стенозом або безсимптомних пацієнтів із порушенням функції лівого шлуночка чи ненормальною пробою з фізичним навантаженням [521]. В інших випадках вагітність переноситься добре. Рекомендації щодо догляду подібні до тих, що застосовуються для жінок із серцево-судинними захворюваннями без СТ [521].

4.12.3. Артеріальна гіпертензія під час вагітності

Жінки із СТ мають підвищений ризик гіпертензивних розладів вагітності, зокрема прееклампсію [522—524]. Прееклампсія в загальній популяції вагітних пов'язана з кількома чинниками ризику: сімейна історія прееклампсії, неплідність, літній вік, підвищений ІМТ, наявність цукрового діабету, хронічне захворювання нирок, антифосфоліпідні антитіла, багатоплідна вагітність та гіпертензія [525]. Артеріальна гіпертензія впродовж усього життя частіше трапляється у жінок із СТ, що може підвищити частоту гіпертензивних ускладнень під час вагітності.

Медикаментозне лікування для зниження серцево-судинних ризиків передбачає використання антигіпертензивних препаратів та профілактичних засобів для запобігання розширенню аорти. Рекомендації щодо антигіпертензивного лікування не відрізняються від таких для вагітних жінок, які не мають СТ. Немає чітких доказів щодо профілактичного прийому лікарських препаратів під час вагітності жінками із СТ, в яких є розширення аорти, і переваг певного типу антигіпертензивних препаратів. Бета-блокатори можна розглядати під час вагітності для жінок із розширенням аорти (екстрапольовано з даних для жінок із синдромом Марфана). Вони не спричинюють аномалій плода. Однак зниження ваги плода при народженні може бути пов'язане із застосуванням β-блокаторів у період пологів, тому слід контролювати ріст плода [526, 527].

Для профілактики гіпертонічних розладів під час вагітності рекомендовано розпочинати прийом ацетилсаліцилової кислоти з дози 75—81 мг/добу, починаючи з 12-го тижня вагітності й до пологів. Ця рекомендація ґрунтується на доказах того, що вживання ацетилсаліцилової кислоти може бути корисним для осіб, які мають два або більше помірних чинники ризику несприятливих наслідків для здоров'я під час вагітності, наприклад, перша вагітність, хронічна гіпертонія або захворювання нирок [528]. Хоча донорство яйцеклітин не розглядають як специфічний чинник ризику, воно підвищує ризик прееклампсії в 2—3 рази [529]. Прийом ацетилсаліцилової кислоти також слід розглянути при вагітності за наявності СТ, яка є наслідком донорства ооцитів [530].

4.12.4. План пологів

План пологів має складати мультидисциплінарна команда, до складу якої входять принаймні акушер, кардіолог і анестезіолог, які мають досвід ведення вагітності при захворюваннях серця або артеріопатії матері. Вагінальні пологи є кращим способом пологів у більшості жінок, виходячи з доступної літератури. За даними ROPAC, кесарів розтин не мав переваг перед вагінальними пологами щодо наслідків для матері, але спостерігалося збільшення несприятливих подій для плода [527]. На думку експертів, у жінок із розширеною аортою кесарів розтин є доцільним, хоча це також призводить до змін гемодинаміки. Розшарування аорти під час вагітності є небезпечним для життя ускладненням, яке потребує невідкладної допомоги спеціаліста із серцево-судинної системи. Якщо розшарування відбувається на ранніх термінах вагітності без життєздатного плода, рекомендується термінова операція на аорті. Якщо плід життєздатний, то рекомендовано виконати кесарів розтин із подальшою екстреною операцією на аорті.

GRADE питання 3*: *який вплив лікування артеріального тиску на клінічні результати при СТ? Синдром Тернера часто супроводжується гіпертензією, пов'язаною з розширенням або розшаруванням аорти, частота яких підвищена при СТ. Деякі експерти рекомендують суворий контроль артеріального тиску в осіб із СТ. Тому було сформульовано два запитання:

1. При якому пороговому значенні артеріального тиску слід лікувати гіпертонію при СТ?
2. Яке антигіпертензивне лікування є найефективнішим при СТ?

Ми шукали дослідження, в яких порівнювали різні показники артеріального тиску та методи лікування артеріального тиску. Аналізували рандомізовані та нерандомізовані дослідження. Когортні дослідження без контрольної групи та серії випадків не розглядали. У 2022 р. опубліковано два систематичних огляди гіпертензії в педіатричній (127 повних текстів) і переважно дорослій (63 повних тексти) серії випадків СТ [453, 458]. У жодному огляді не виявлено порівняльних досліджень специфічних антигіпертензивних методів лікування або цільових показників артеріального тиску. Таким чином, недостатньо доказів для відповіді на запитання GRADE.

5. Перехід

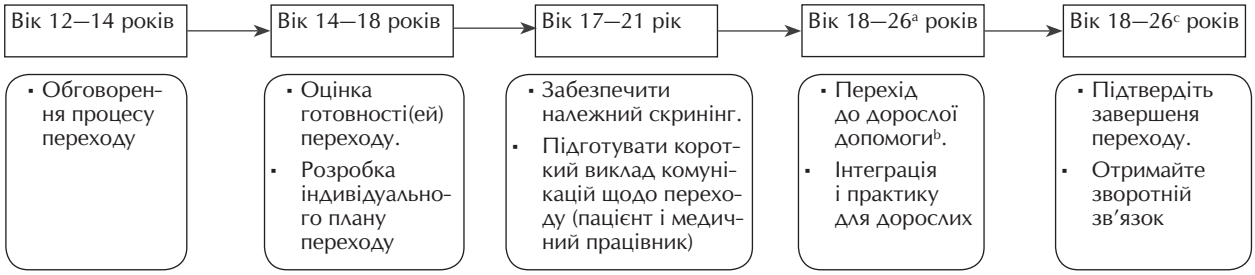
- **R 5.1.** Ми рекомендуємо цілеспрямований, визначений, індивідуалізований шлях переходу від педіатричної до дорослої допомоги для підлітків із СТ, починаючи з раннього підліткового віку (●●○○).

5.1. Важливість навмисного та визначеного шляху переходу

Підлітки та молоді дорослі (ПМД) із хронічними потребами в медичному обслуговуванні мають високий рівень ускладнень у вирішальні роки переходу [531]. Показано, що структурований перехід у ПМД із хронічними потребами в медичному обслуговуванні є корисним у низці ситуацій [532, 533], хоча дані суперечливі [534–536]. Показники успішності переходу не були чітко визначені або застосовані [531, 534, 537], а поздовжніх досліджень не проведено [537] Дані про вплив процесу переходу на популяцію із СТ поодинокі, хоча одне дослідження показало менші втрати для подальшого спостереження в ПМД із СТ з організованим переходом [538].

5.2. Елементи шляху переходу

White та співавт. визначили шість основних елементів перехідної медичної допомоги, окреслюючи внесок дітей та дорослих, з урахуванням внеску різних членів команди медичної допомоги. Ці рекомендації приділяють особливу увагу молоді зі складними медичними проблемами та визначають обов'язки членів команди. До складу команди з переходу можуть входити лікарі, соціальні працівники, медсестри, адміністратори клінік, працівники інформаційних технологій та домашнього догляду. Застосування доктрин цієї основної структури дає змогу адаптувати її принципи до кожного або до усіх. Процес починається з представлення плану переходу, відстеження ходу переходу, оцінки готовності до переходу, визначення кроків до переходу, завершення переходу та підтвердження завершення/успішного переходу (рис. 7). Завдяки цьому процесу можна використовувати стислі та чіткі письмові клінічні резюме та навчальні матеріали для розширення можливостей сімей і усунення прогалин залежно від типу клініциста, який координує догляд за особою із СТ [424, 451, 539, 540]. Зусилля лікарняних систем та/або платників щодо підтримки координатора догляду за особами з СТ є вирішальними для орієнтування в різних системах охорони здоров'я та платниках, а також для забезпечення виконання направлень та візитів. Контрольні списки переходів доступні в різних товариствах/організаціях, щоб забезпечити виконання основних елементів. Можна передбачати перелік тез для обговорення та/або пропонованих запитань для осіб із СТ, щоб передати їх новому постачальнику. Слід також докласти зусиль, щоб залучити осіб із СТ та їхні родини в групи захисту під час переходу на медичне обслуговування [451, 532]. В Європі багато педіатричних лікарів мають доступ до команд медичного обслуговування дорослих із СТ, а Європейська довідкова мережа (https://endo-ern.eu/) підтримує координацію та співпрацю між центрами охорони здоров'я навіть за кордоном.



Міркування щодо переходу, специфічні для СТ

[a] Перехід може бути затриманий через когнітивні особливості.
[b] Нестача спеціалізованих дорослих лікарів (якість медичної допомоги може бути вищою у лікарів-ендокринологів).
[c] Невдача належного скринінгу в дорослому віці є поширеним явищем.

Рис. 7. **Пропонований графік переходу осіб із СТ (адаптовано з White 2018) [532]**

- **R 5.2.** Ми пропонуємо офіційну оцінку готовності до переходу в різні моменти часу особи та/або опікуна/особи, яка доглядає за ними, щоб визначити конкретні потреби та перешкоди для успішного переходу (●○○○).

5.3. Інструменти готовності до переходу

З огляду на численні проблеми, зазначені під час переходу на медичну допомогу для ПМД із СТ, розроблено інструменти для оцінки та постійного моніторингу готовності до переходу [451, 541]. Створено кілька загальних (незалежних від захворювання) інструментів готовності до переходу зі змінними психометричними властивостями [542]. Анкета оцінки готовності до переходу 5.0 (TRAQ) — це перевірений показник із 20 пунктів, який використовують для перевірки знань і навичок, пов'язаних зі здоров'ям (наприклад, запис на прийом, прийом препаратів, щоденна діяльність, спілкування з постачальниками) [543]. Дослідження показали, що ПМД із СТ мають нижчі показники TRAQ, ніж особи без СТ [544, 545]. Іншим інструментом, який використовували в клінічних дослідженнях, але він ще не підтверджений, є інструмент для переходу при СТ, наданий Ендокринним товариством (Табл. S8)*, що містить 10 запитань про здоров'я, 16 про використання медичної допомоги та 15 про соціальні та емоційні чинники, що є важливими для СТ [546]. Крім того, команди із СТ описали навчальні матеріали, які вони використовують для полегшення переходу на медичне обслуговування для пацієнтів із СТ [538] (Табл. S9)*.

5.4. Обмеження інструментів готовності до переходу

Незважаючи на потенційні переваги використання інструментів оцінки готовності до переходу, існує багато обмежень. Є невелика кількість досліджень широкого спектра результатів для здоров'я, зокрема для розвитку та біопсихосоціальних результатів (наприклад, прихильність, самоефективність, якість життя), що ґрунтуються на оцінці в балах готовності до переходу та/або використанні цих інструментів у ПМД із хронічними захворюваннями [537, 542]. Більшість досліджень, пов'язаних із перехідним періодом, у ПМД із СТ та іншими ендокринними захворюваннями були зосереджені переважно на кількості повторних призначень та/або вибуття з лікування [538, 547]. Крім того, хоча ці інструменти були розроблені для оцінки прогресу на шляху до готовності до переходу з часом [451], поздовжнього дослідження не проводили [537, 542]. Крім того, перспективи готовності до переходу можуть відрізнятися в різних інформантів, зокрема дослідження СТ та інших станів показали суперечливі показники готовності, надані пацієнтами та особами, які доглядають за ними, і не зрозуміло, як клініцистам слід позбутися цих розбіжностей [537, 546]. Визначення стратегій впровадження цих інструментів також є критично важливим, оскільки дослідження показали, що дискусії щодо переходу є непослідовними (зокрема щодо репродуктивних чинників, способу життя та психосоціальних чинників) і що інструменти переходу не використовуються регулярно в догляді за особами із СТ [539].

5.5. Перешкоди для успішного переходу

Виявлення перешкод для успішного переходу є складним через відсутність послідовних вимірювань того, що є успіхом переходу [531, 534]. У систематичному огляді найважливіші перешкоди для успішного переходу між групами хронічних захворювань були у «сфері стосунків» (наприклад, труднощі з розірванням давніх стосунків із педіатричними лікарями), «доступі до послуг для дорослих», «знаннях» (щодо препаратів/хвороби) та «питаннях щодо страхування» [548]. Існують аспекти догляду за особами з СТ, які створюють перешкоди для переходу, відмінні від таких для інших хронічних захворювань, зокрема нижча зорово-просторо-

* Claus H Gravholt, Niels H Andersen, Sophie Christin-Maitre, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: Proceedings from the 2023 Aarhus International Turner Syndrome Meeting. Eur J Endocrino. 2024;190(6):G53-G151. https://doi.org/10.1093/ejendo/lvae050.

ва обробка та самооцінка, а також труднощі з виконавчою діяльністю [367]. Більше того, хоча 80 % підлітків із СТ були на 100 % точними у звітах про особисту історію хвороби в дослідженні єдиного центру в США, ця точність не була адекватним сурогатом готовності до переходу [549]. Готовність до переходу та/або успіх в осіб із СТ, імовірно, відрізняються від таких при інших хронічних захворюваннях, з чіткими вимогами, включаючи, але не обмежуючись, індивідуалізацію часу переходу. Може знадобитися довший період підтримки опікунів [550].

Опитування показало, що більшість жінок із СТ віком 18–25 років покладаються на батьків як у догляді, так і у фінансах, хоча незалежність зростає з віком [550]. Крім того, перспективи ПМД із СТ та їхніх опікунів часто відрізняються щодо готовності до незалежності, причому особи із СТ повідомляють про набагато вищу готовність, ніж їхні опікуни [546]. Хоча повна емансипація може бути відкладена, слід заохочувати поступову передачу відповідальності (наприклад, щоб підліток самостійно записався на прийом, відповідав на запитання під час відвідування клініки та фіксував медичні доповнення) [451]. Загальні рекомендації пропонують починати перехідний період у віці від 12 до 14 років, однак вік розвитку, імовірно, більш актуальний, ніж хронологічний вік, для осіб із СТ через збільшення нейрокогнітивних і психосоціальних відмінностей [424, 532, 533].

Систематичні бар'єри також важливо враховувати та вирішувати, оскільки ПМД із СТ досягає повноліття та потребує створення медичної установи для дорослих. Недоліки в догляді за дорослими жінками із СТ значною мірою пояснюються відсутністю спеціалізованих постачальників/центрів СТ для дорослих [424]. Зусилля в межах товариств і правозахисних груп, які підтримують догляд за особою із СТ та освіту, мають бути спрямовані на поліпшення раннього ознайомлення стажистів із різними спеціальностями та сприяння охопленню/створенню мережі між товариствами (наприклад, проведення спільних конференцій).

5.6. Дослідження, пов'язані з переходом

- **R 5.3.** Ми пропонуємо, щоб оцінка та консультування на основі систем органів і систем розвитку відбувалися під час переходу, гарантуючи, що ці елементи задокументовані під час передачі (●●○○).
- **R 5.4.** Ми пропонуємо, щоб педіатричні медичні бригади перевели осіб із СТ до дорослих постачальників, які мають досвід лікування супутніх захворювань СТ (●●○○).

Дослідження впливу втручань у перехідний період проводили в різних клінічних умовах, у різних вікових групах і з різними кінцевими точками, що обмежувало порівняння досліджень. Також бракує уніфікованого визначення «успішний перехід». Втручання, спрямовані на поліпшення переходу, показують різні результати, а дані щодо результатів переходу в осіб із СТ обмежені.

Кілька досліджень були зосереджені на впливі перехідних втручань на втрату можливості подальшого спостереження. В одному дослідженні не було виявлено жодного впливу на послідовність подальшого спостереження після зустрічі з конкретним постачальником послуг для дорослих, з яким особи з СТ зрештою встановлювали догляд за дорослими. [551]. Інше дослідження оцінило дані у француженок із СТ з організованим переходом і без нього. У цьому дослідженні значно більша частка тих, хто не мав організованого переходу, була втрачена для подальшого спостереження. Організований перехід визначали як направлений безпосередньо від педіатричної ендокринологічної допомоги, тоді як особи без організованого переходу — це особи, яких направив їхній лікар загальної практики, гінеколог, або вони звернулися самі [538]. Опитування щодо пріоритетів у дорослих жінок із СТ показало, що вони віддають перевагу гнучкості в розкладі, наявності одного постачальника, який контролює всі аспекти догляду [550]. Одна із запропонованих стратегій переходу була пов'язана з необхідністю багаторазових медичних візитів для ПМД із СТ упродовж місяців або років, присвячених підготовці до переходу в педіатричній або дорослій установі, зі спільними візитами (як педіатра, так і дорослого ендокринолога) або чергуванням візитів [541]. До цього моменту підлітки (не лише особи із СТ) повідомляли, що потрібно принаймні чотири-п'ять візитів, перш ніж вони довірятимуть лікарю [552].

Імовірно, процес переходу буде оптимізовано за допомогою залучення координатора переходу в команду охорони здоров'я. Завдання координатора переходу можуть полягати в оцінці готовності до переходу в різні моменти часу, щоб допомогти визначити перешкоди, специфічні для цієї особи, навчанні пацієнтів і опікунів процесу переходу (зокрема за допомогою роздаткових матеріалів із зазначенням дорожньої карти переходу та наданням контрольного списку), наданні вказівок щодо навігації в системі охорони здоров'я (наприклад, запис на прийом, страхування, аптеки, системи соціального забезпечення) та допомозі в спілкуванні між педіатричною та дорослою командою, зокрема сприяння призначенню. Координатор переходу може також нести відповідальність за складання документа з детальним описом особливостей догляду за особою, щоб забезпечити передачу медичної довідки дорослому постачальнику. Для багатьох підлітків із СТ (як і в інших багатопрофільних клініках) залучення психолога для розробки індивідуального планування переходу та оцінки готовності може бути цінним [553].

Деякі автори радили проводити групові сесії для підготовки до переходу та незалежності [541]. У Франції розроблено одноденну терапевтичну

Таблиця 14
Вибрані тести та втручання, які необхідно пройти перед переведенням з педіатричного догляду на дорослий. Повні рекомендації до та після передачі див. у відповідних розділах

Клінічна спрямованість	Тестування або втручання, які мають бути завершені до передачі[a]
Здоров'я серцево-судинної системи	Візуалізація (ехокардіограма або МРТ серця), артеріальний тиск
Нейропсихологія	Повне нейропсихологічне обстеження
Репродуктивна та замісна терапія жіночими статевими гормонами	Надати консультації щодо ризику передчасної недостатності яєчників; запропонувати відвідування спеціаліста з фертильності, якщо є показання; оцінити недостатність яєчників в осіб без прогресування до передчасної недостатності яєчників; забезпечити адекватні режими ЗГТ для осіб із передчасною недостатністю яєчників[b]
Супутні захворювання	Проведіть відповідні лабораторні дослідження (наприклад, скринінг на функцію печінки, діабет та целіакію) та базову DXA; клінічний скринінг на інші захворювання (скелет, сон, офтальмологічні, отологічні)

Примітка. [a]Залежно від регіону часто важко отримати доступ до експертної допомоги та/або страхове покриття платнику в зрілому віці; [b]для отримання додаткової інформації зверніться до розділу про ЗГТ і фертильність.

програму в малих групах для ПМД із СТ із використанням семінарів із різних аспектів здоров'я, але вплив цієї програми незрозумілий [538]. Розпочато дослідження за участю підлітків без СТ із проспективним РКД для вивчення переваг комплексних програм переведення, але результати ще не доступні [554]. Не знайдено жодних досліджень переваг структурованих шляхів переходу, зокрема при СТ, щодо частоти втрати до подальшого спостереження, якості життя чи інших результатів для здоров'я.

Індивідуалізована практика скринінгу, яка відповідає віку, описана в інших розділах цієї настанови. Проте ми пропонуємо, щоб педіатр підтвердив повноту цього скринінгу перед переведенням (табл. 14). Період переходу до дорослого життя особливо важливий, з огляду на високі показники втрат для подальшого спостереження, ускладнень і відсутності доступу до медичної допомоги та її фінансової доступності в дорослому віці в деяких частинах світу. Наприклад, у багатьох районах Сполучених Штатів певні послуги або недоступні, або не покриваються оплатою для дорослих. Це передбачає, але не обмежує нейропсихологічне й аудіологічне тестування, а також доступ до професійної та логопедичної терапії. У табл. 14 наголошено на окремих питаннях, які потребують особливої уваги під час переходу. Крім того, бракує спеціалізованих постачальників послуг для дорослих із досвідом догляду за особами із СТ. Якість догляду та виявлення супутніх захворювань поліпшуються за умови адекватного догляду дорослих [334, 424, 555, 556].

Точний короткий виклад історії хвороби людини має важливе значення для успішної передачі, копії мають бути надані пацієнту, його опікуну (як зазначено), постачальнику первинної медичної допомоги, постачальнику медичних послуг для дорослих із СТ та будь-яким відповідним вузьким спеціалістам. Як зазначено вище, допомога координатора переходу для цього завдання буде неоціненною [536]. Часто це завдання лягає на постачальника для дітей із СТ за участі різних педіатричних спеціалістів.

З огляду на те, що соціальні навички часто, хоча і не завжди є проблемою для осіб із СТ, програми для розвитку цих навичок можуть бути корисними до переходу. Wolstencroft та співавт. [557] повідомляють про дослідження доцільності, яке адаптувало Програму навчання та збагачення навичок спілкування (PEERS) для проведення інтенсивного 8-тижневого онлайн-курсу для дівчат-підлітків із СТ віком 17—20 років, поєднаного з деякими очними груповими зустрічами. Батьки та підлітки зазвичай повідомляють про поліпшення соціальних навичок після участі в інтервенціях щодо соціальних навичок. Однак упередження щодо очікування може вплинути на їхні звіти, оскільки незалежна оцінка їхньої соціальної поведінки вчителями не проводилася. Найбільшим поліпшенням було збільшення впевненості. Програма PEERS також має модулі, спрямовані на розвиток навичок із побудови кар'єри. Чи впливає ця програма на соціальні та/або професійні стосунки в СТ, невідомо. Труднощі із соціальними навичками також можуть вплинути на романтичні стосунки та сексуальний досвід. Дослідження перших романтичних і сексуальних переживань у дослідженні DSD Life Study [558] показало, що серед учасників із СТ найстарший вік дебюту сексуальної активності був в осіб із DSD. Порівняно з особами з передчасною недостатністю яєчників особи із СТ продемонстрували затримку медіани віку перших стосунків незалежно від віку початку лікування естрогеном (вік менше або більше 14 років). Крім того, менша кількість жінок із СТ мали статевий акт, і вони були старшими на момент першого статевого акту. Таким чином, незважаючи на те, що всі захворювання при СТ мають бути розглянуті до переведення, ми пропонуємо звернути особливу увагу на настанови щодо статевого розвитку та підтримку психосексуального благополуччя (див. також Розділ 8).

Існують різні моделі переходу, починаючи від постачальників послуг для дорослих і дітей, які працюють в інтегрованій системі охорони здоров'я,

до окремих закладів/систем охорони здоров'я без структурованого процесу передачі [538]. Наявність постачальників послуг і ресурсів часто диктує перехід, тоді як тип лікаря, до якого звертаються, пов'язаний з адекватністю подальшого спостереження та скринінгу. Відзначено, що ендокринологи проходять більше рекомендованих тестів, ніж гінекологи чи лікарі загальної практики. Примітно, що лише 4 % дорослих жінок із СТ проходять усі рекомендовані планові медичні огляди [555].

Значна частина літератури про перехідні періоди свідчить про необхідність визначення місцевих постачальників послуг для дорослих, які мають досвід із СТ, щоб оптимізувати допомогу в дорослому віці [559]. Однак «оптимальний» план переходу часто нереальний. Недавнє національне опитування в Сполучених Штатах показало, що ендокринологи та кардіологи були найчастіше відвідуваними лікарями в дорослих жінок із СТ, але близько третини заявили, що вони не відвідували ендокринолога чи кардіолога, більше половини не відвідували гінеколога, менше чверті відвідували психосоціального провайдера [550]. У багатьох центрах і регіонах переведення може бути неможливе через відсутність доступу до спеціалістів, які мають знання та підготовку з догляду за СТ, та/або недостатнє фінансування для підтримки спрощених процесів переходу та ресурсів [532, 548, 550, 552]. У цьому контексті було запропоновано, щоб педіатри-ендокринологи відігравали провідну роль у підготовці підлітків із СТ до переходу на медичне обслуговування в співпраці з гінекологами (з акцентом на терапію естрогенами та репродуктивне здоров'я). Ця команда забезпечує структуровану «передачу» команді, до складу якої входить ендокринолог та гінеколог для дорослих [324, 560]. Необхідно залучити додаткових спеціалістів для дорослих, зокрема кардіологів, а переведення має передбачати підсумкову кардіологічну оцінку для кардіолога для дорослих. Психосоціальне консультування та підтримка мають вирішальне значення для оптимізації якості життя під час переходу на медичне обслуговування, хоча дослідження показують, що небагато осіб із СТ повідомляють про те, що звертаються до психосоціального провайдера [550]. Інституційні/лікарняні ради мають прагнути до мінімального стандарту наявності ендокринолога та кардіолога для дорослих в медичних командах для догляду за дорослими жінками із СТ.

5.7. Аналіз витрат і вигод від незабезпечення належного догляду в дорослому віці

Захворюваність і смертність у дорослих із СТ із потребою регулярного медичного догляду та спостереження впродовж усього життя добре описані. Послідовний скринінг і виявлення супутніх захворювань є недостатніми для цієї популяції. Існує високий рівень непослідовного введення препаратів [334, 556]. Рентабельність поліпшення епіднагляду, а отже, діагностики супутніх захворювань в осіб із СТ не встановлено.

6. Фертильність

- **R 6.1.** Ми рекомендуємо відповідно до розвитку розкривати потенціал зниження фертильності в осіб із СТ. Ми рекомендуємо повідомити, що ймовірність завагітніти насамперед пов'язана з наявністю клітинної лінії 46,XX і спонтанним менархе, а також що існує підвищений ризик ускладнень у матері та плода під час вагітності порівняно із загальною популяцією (●●●○).
- **R 6.2.** Ми рекомендуємо якомога раніше після встановлення діагнозу СТ отримати консультацію лікаря первинної медичної допомоги, педіатра-ендокринолога чи гінеколога щодо варіантів створення сім'ї, таких як збереження фертильності, прийомна сім'я, усиновлення, сурогатне материнство, донорство яйцеклітин чи ембріонів або залишитися бездітним (●●○○).
- **R 6.3.** Ми рекомендуємо пропонувати направлення до фахівця з фертильності, який надає спеціальну допомогу при СТ, усім особам із СТ (або їхнім батькам/опікунам, якщо це відповідає розвитку), під час установлення діагнозу та періодично в подальшому (●●○○).
- **R 6.4.** Ми рекомендуємо пропонувати вимірювання АМГ усім особам із СТ після встановлення діагнозу. АМГ слід перевіряти щорічно, якщо розглядається збереження фертильності, разом із консультуванням щодо фертильності до та після тестування. На ізольовані вимірювання АМГ впливає кілька чинників, зокрема вік і стадія статевого дозрівання, з індивідуальною варіабельністю та різницею за точністю тесту. Користь АМГ для прогнозування овариального резерву в молодших вікових групах невідома (●○○○).

6.1. Вступ

Через недостатність яєчників більшість осіб із СТ є безплідними, причому спонтанні вагітності трапляються в близько 10 % [11, 511, 561–564]. Багато осіб із СТ вважають занепокоєння щодо фертильності одним із найтривожніших аспектів життя із СТ, а не низький зріст, відсутність статевого розвитку в підлітковому віці, а також страх і невпевненість щодо довгострокових ефектів ГР і ЗГТ. Дистрес, пов'язаний із безпліддям, може тривати навіть після закінчення типових дітородних років, становлячи довічну проблему для осіб із СТ [77, 565]. Низка потенційно суперечливих цінностей і переконань може вплинути на цілі осіб із СТ щодо фертильності. Наприклад, хоча багато осіб із СТ підтримують бажання мати біологічних дітей і вагітність, занепокоєння щодо негативного впливу вагітності на здоров'я серцево-судинної системи може змусити деяких із них відмовитися від варіантів збереження фертильності [566, 567].

Таблиця 15
Рекомендації щодо консультування з фертильності осіб із СТ

Комплексний огляд варіантів створення сім'ї або бездітності	Усиновлення/виховання, гестаційне носійство, донорство ооцитів або ембріонів, сім'я без дітей; кріоконсервація ооцитів має невідомий рівень живонародження (один випадок успішного живонародження), а кріоконсервація тканини яєчників є експериментальною (немає повідомлень про живонародження)
Обговорення ризиків для здоров'я матері, пов'язаних із вагітністю	Серцево-судинні ризики, зокрема гіпертонічні розлади, розшарування аорти або смерть. Підвищений ризик спонтанного аборту та оперативного розродження
Обговорення ризиків для здоров'я плода, пов'язаних із вагітністю	Ризик анеуплоїдії плода, передчасних пологів, затримки внутрішньоутробного розвитку
Комплексність процедур для збереження фертильності	Стимуляція яєчників і кріоконсервація ооцитів передбачає послідовну парентеральну гормональну стимуляцію. Можливі ускладнення: тромбоемболія глибоких вен, запалення малого таза, тазова/вагінальна кровотеча, розлади настрою. Тягар для дівчини/жінки: часті аналізи крові, трансабдомінальне або трансвагінальне ультразвукове дослідження, трансабдомінальний або трансвагінальний збір яйцеклітин. Кріоконсервація тканини яєчників передбачає хірургічне втручання під анестезією та має відбуватися згідно з протоколами досліджень з інформованою згодою, затвердженою етичною комісією

Безпліддя також може вплинути на психологічний профіль осіб із СТ. Воно було пов'язане із симптомами депресії в тих, хто страждає на СТ, і передчасною недостатністю яєчників [568].

Перешкодою для інтимних стосунків може бути безпліддя. Незважаючи на нормальний статевий потяг/лібідо, особи із СТ рідше перебувають у шлюбі чи стосунках порівняно з жінками аналогічного віку [371, 372, 569, 570]. Сприйняття нездатності брати участь у виконанні однієї з головних функцій тривалих стосунків — батьківства може спричинити почуття неадекватності серед осіб із СТ [571].

6.2. Оцінка фертильності, моніторинг і консультування

Пацієнтки із СТ мають ризик передчасної недостатності яєчників через швидку втрату фолікулів яєчників, тому слід обговорити варіанти збереження фертильності з батьками дівчат із СТ у ранньому віці. Консультації щодо варіантів створення сім'ї мають надавати лікарі, які мають досвід догляду за пацієнтами з СТ. Вони мають передбачати збереження фертильності, лікування безпліддя та альтернативні підходи до планування сім'ї (використання донорських ооцитів, усиновлення, прийомна сім'я та відсутність дітей).

Час від часу слід переглядати консультації, щоб оптимізувати шанси на успішне збереження фертильності, коли це доцільно. Для поліпшення догляду та прийняття рішень щодо збереження фертильності ми пропонуємо набір важливої інформації для скерування та обговорення (табл. 15).

Необхідно ретельно обговорити ризики та переваги всіх варіантів, перш ніж приступати до збереження фертильності, щоб батьки та пацієнти могли прийняти обґрунтоване рішення [572].

Лікарі та особи, які доглядають за пацієнтками, мають розглянути етичні наслідки збереження фертильності або лікування безпліддя перед початком лікування (див. розділ про етику нижче).

Ключовими прогностичними чинниками, пов'язаними з ймовірністю спонтанного зачаття, є спонтанне менархе в анамнезі та каріотип 45,X/46,XX [11, 511, 561—563]. Точна характеристика навіть низького рівня хромосомного мозаїцизму шляхом оцінки двох клітинних ліній (лімфоцитів і буккальних клітин) може допомогти точніше оцінити потенціал фертильності [573—578].

Знахідками, які можуть бути пов'язані з підвищеною ймовірністю ідентифікації фолікулів у корі яєчників, є: 1) мозаїчний каріотип із клітинною лінією 46,XX; 2) спонтанне статеве дозрівання; 3) виміряний АМГ або 4) ФСГ < 10 МО/л [263, 578, 579].

Антимюллеровий гормон відображує примордіальний пул фолікулів і прогнозує репродуктивну тривалість життя жінок як ключовий біомаркер овариального резерву [580]. В осіб із СТ АМГ асоціюється з клінічними ознаками овариального резерву [270, 581] і має найсильнішу позитивну кореляцію з наявністю фолікулів у тканині кори яєчників [580]. У осіб із синдромом Стоуна АМГ пов'язаний з клінічними ознаками овариального резерву [263, 579, 582]. Однак концентрації АМГ можуть відрізнятися в одного пацієнта через міжтестову та біологічну варіабельність [581, 583]. Існує гетерогенність у доступних аналізах АМГ і рівнях виявлення [583]. Тому інтерпретацію АМГ для консультування слід використовувати з обережністю та в поєднанні з іншими маркерами. Поздовжні вимірювання АМГ щорічно або частіше, якщо є показання, забезпечують точнішу оцінку овариального резерву, ніж окремі значення, і можуть виявити тенденцію з часом. Антимюллеровий гормон можна використовувати для оцінки індивідуального ризику передчасної недостатності яєчників незалежно від каріотипу чи менархе.

Після спонтанного зачаття викидні частіше трапляються в осіб із СТ порівняно з основною популяцією (29—48 і 15 % відповідно) [11, 511, 561, 584, 585]. Вагітність в осіб із СТ пов'язана з вищим ризиком ускладнень у матері та плоду, як і вагітність після донації ооцитів в осіб, які страждають на СТ, або без СТ [511, 524, 586]. Аномалії статевих хромосом можуть бути частішими під час вагітності осіб із СТ [11, 587, 588].

Є суперечливі дані щодо ризику вроджених аномалій — 0—24 % спонтанних вагітностей СТ порівняно з близько 3 % у загальній популяції [11, 511, 561, 562, 584, 589]. Повідомлено про такі аномалії, як церебральний параліч, нейропсихологічні розлади, заяча губа та піднебіння, коарктація аорти, неоднозначні статеві органи, гідроцефалія, а також про трисомію 21 [11, 562, 563]. Шанси на передчасні пологи та малі для гестаційного віку немовлята, народжені особами з СТ, порівняно з жінками в загальній популяції в 3 та 5 разів більше відповідно [590]. Показники кесаревого розтину у великих когортах СТ вищі (35,6 %) порівняно із загальною популяцією (12 %) [561, 589]. Ризик розвитку прееклампсії становить 6,3—11,0 % в осіб із СТ порівняно з 3 % у загальній популяції [511, 561, 589].

6.3. Збереження фертильності

- **R 6.5.** Ми рекомендуємо ретельний кардіологічний скринінг і відповідне консультування спеціалістів з медицини матері та плода та кардіологів, які мають досвід ведення жінок із СТ, перед плануванням вагітності, особливо якщо розглядається донорство ооцитів або ембріонів (●●●●).
- **R 6.6.** Ми рекомендуємо контрольовану стимуляцію яєчників і кріоконсервацію ооцитів у жінок із потенціалом до фертильності як основний варіант збереження фертильності в осіб після менархе відповідної психологічної зрілості в центрах із достатнім досвідом ведення жінок із СТ і наявністю психосоціальної підтримки (●●●○).
- **R 6.7.** Ми рекомендуємо не пропонувати контрольовану стимуляцію яєчників і кріоконсервацію ооцитів дітям перед менархією або особам, які недостатньо зрілі, щоб зрозуміти та пройти процедуру (●○○○).
- **R 6.8.** Ми рекомендуємо усім особам із СТ, зокрема неповнолітнім, які не можуть самостійно приймати рішення, пропонувати кріоконсервацію тканини яєчників лише в контексті дослідження, схваленого установою/комітетом з етики, або за схваленням комісії з клінічної етики (●○○○).

Сучасними варіантами збереження фертильності у дівчат із СТ є кріоконсервація ооцитів, отриманих після стимуляції яєчників екзогенними аналогами гонадотропіну, та кріоконсервація тканини яєчників (КТЯ), отриманих після лапароскопії. Кріоконсервацію ооцитів переважно пропонують підліткам із СТ, які пережили спонтанну менархе та є достатньо психологічно зрілими, щоб зрозуміти і пройти процедуру гіперстимуляції яєчників та вилучення ооцитів (близько 85 % пацієнтів), оскільки вони стикаються з первинною недостатністю яєчників до цього часу, залишаючи КТЯ варіант єдиним варіантом для більшості. Рівень успіху вагітності при використанні кріоконсервованих ооцитів або яйцеклітин невідомий, оскільки зареєстровано лише одне живонародження після використання кріоконсервованих ооцитів [591] і одну вагітність після КТЯ при СТ [592].

6.3.1. Кріоконсервація ооцитів

Стимуляція яєчників і кріоконсервація ооцитів є усталеним методом збереження фертильності у дорослих. Кріоконсервація ооцитів більше не вважається експериментальною для ПМД, які проходять гонадотоксичну терапію. Однак користь кріоконсервації ооцитів в осіб із СТ, які мають основну недостатність яєчників, невідома [578, 593—595]. Опубліковані дані щодо кріоконсервації ооцитів в осіб із СТ — шість ретроспективних досліджень і вісім випадків із загальною участю 80 осіб віком від 7 до 30 років [578, 591, 596—607].

Особи з мозаїчним СТ мають більшу ймовірність спонтанного статевого дозрівання, нормальний рівень гонадотропіну, нормальний вміст АМГ і фолікули в біоптатах яєчників порівняно з тими, хто має моносомний Х каріотип [263, 579, 608]. Хоча ці чинники запропоновані як предиктори успішної кріоконсервації ооцитів, розбіжності залишаються. У ретроспективному дослідженні Martel та співавт. виявили, що вік, каріотип і ФСГ не корелювали з кількістю вітрифікованих ооцитів [599], тоді як у найбільшому ретроспективному дослідженні Nadesapillai та співавт. повідомили, що частка клітин 46, XX, ФСГ, АМГ і кількість антральних фолікулів мали сильну кореляцію з кумулятивною кількістю вітрифікованих ооцитів [578]. Повідомлено про успішне кріоконсервування зрілих ооцитів у більшості осіб із СТ із мозаїчним каріотипом, а також про вітрифікацію ооцитів в осіб із моносомією Х, зокрема у випадках низького вмісту АМГ [597, 598]. Важливо пам'ятати, що пацієнти з моносомією Х можуть бути достатньо фертильними, щоб успішно пройти стимуляцію яєчників або спонтанно завагітніти, оскільки між каріотипом у периферичних клітинах і клітинах яєчників є велика різниця [576, 609, 610]. Таким чином, вітрифікацію ооцитів також можна розглядати в осіб із моносомією Х і достатнім резервом яєчників [578]. Особи із СТ, які мають достатній резерв яєчників для зберігання ооцитів, також мають більшу ймовірність спонтанного зачаття.

Є дані про збереження ооцитів у неповнолітніх. Найменшій дівчинці було 7 років. Чи варто дівчат, які не розуміють фізичного і психічного впливу

процедури, піддавати такому втручанню, не встановлено, особливо якщо для більшої кількості ооцитів потрібні кілька циклів лікування [599, 602, 611]. Оскільки немає даних про психологічний вплив вітрифікації ооцитів у дівчаток препубертатного віку, психічне благополуччя цієї вразливої групи варте особливої уваги та відповідальності медичних працівників під час консультування [578].

В осіб із загрозою овaріальному резерву, таких як онкологічні пацієнти та пацієнти з ендометріозом, кумулятивний рівень живонароджуваності після кріоконсервації ооцитів пов'язаний із кількістю вітрифікованих ооцитів [612]. Загалом від 10 до 20 ооцитів необхідно для одного живонародження в осіб без СТ віком до 35 років [612]. Очікується, що в осіб із СТ кількість ооцитів, необхідних для одного живого народження, буде значно більшою через високий рівень анеуплоїдії в клітинах яєчників, підвищений ризик викидня та хромосомних аномалій у потомства. Тому слід бути обережним при консультуванні осіб із СТ та їхніх сімей, оскільки оптимальна кількість ооцитів, необхідних для успішного живонародження, досі невідома [578].

6.3.2. Кріоконсервація тканини яєчника

Незважаючи на те, що КТЯ є загальноприйнятою процедурою для жінок, яким проводять гонадотоксичну терапію [613], мало відомо про її користь за наявності хромосомної аномалії, пов'язанаої з основною дисгенезією яєчників, наприклад СТ. Відомості про процедуру КТЯ при СТ отримано з чотирьох когортних досліджень і чотирьох випадків, в яких загалом взяли участь 185 пацієнтів із СТ віком від 3 до 22 років [263, 579, 582, 614]. Borgström та співавт. виконали лапароскопічну біопсію яєчників у 57 пацієнток. У 15 дівчаток (26 %) спостерігали фолікули. Nadesapillai та співавт. провели однобічну оваріектомію в 93 хворих. У 30 (32 %) виявлено фолікули [263, 582]. В обидва проспективних когортних дослідження не залучали пацієнтів із СТ на підставі каріотипу, концентрації гормонів або віку, оскільки прогностичні параметри для пошуку фолікулів не були встановлені в більших проспективних дослідженнях. Mamsen та співавт. ретроспективно вивчили гістологічні зрізи 15 хворих на СТ, які перенесли КТЯ. У 9 (60 %) виявлено фолікули [579].

Пацієнти з мозаїчним каріотипом мають найбільшу кількість фолікулів (67—100 %) [263, 579, 582]. Крім того, у трьох із чотирьох повідомлень про випадки фолікули були виявлені в осіб із мозаїчним каріотипом [600, 615—617]. Імовірність виявлення фолікулів у пацієнтів зі структурною аберацією Х-хромосоми або каріотипом 45,X/47,XXX становить 23—44 %, із каріотипом 45,X — 4—11 % [263, 579, 582].

Спонтанне статеве дозрівання має сильну позитивну кореляцію з наявністю фолікулів [263, 579, 582, 618]. Фолікули були виявлені в 58—86 % дівчат зі спонтанним телархе, 62—86 % зі спонтанним менархе і 10 % без спонтанного початку статевого дозрівання. Кореляції між віком і щільністю фолікулів у тканині кори яєчника не встановлено [582]. Резерв яєчників зменшується з віком жінки, і можна очікувати, що чим молодша дівчина, тим вищі шанси мати фолікули. Той факт, що цю кореляцію не вдалося виявити, можна пояснити малим розміром вибірки.

Установлено, що ФСГ < 10 МО/л позитивно корелює з наявністю фолікулів. Фолікули були наявні в 50—100 % дівчаток із СТ із ФСГ < 10 МО/л, зокрема в дівчат у препубертатному віці [263, 579, 582]. Однак ФСГ < 10 МО/л у дівчаток препубертатного віку слід інтерпретувати з обережністю, оскільки вміст цього гормона є фізіологічно низьким у цьому віці.

Середня щільність фолікулів у тканині яєчника при СТ значно нижча, ніж у контрольній групі відповідного віку [610, 619]. Крім того, аномальна морфологія фолікула в яєчниках спостерігалася з частотою 30—67 % при СТ [579, 609]. Це означає, що лише частина й без того обмеженого фолікулярного резерву в дівчат із СТ, імовірно, буде функціональною для цілей фертильності.

Для оцінки результатів лікування КТЯ при СТ необхідне тривале спостереження. Проте результати дослідження *in vitro* у мозаїчних дівчаток були обнадійливими. Вони показали, що більшість ооцитів мали нормальний Х-хромосомний вміст, тоді як гранульозні та яєчникові стромальні клітини були переважно анеуплоїдними [575, 600, 608—610]. Функціональний потенціал кріоконсервованої тканини яєчників дівчаток із мозаїчним каріотипом оцінювали на моделі мишачого ксенотрансплантата [609]. Незважаючи на наявність великого вмісту анеуплоїдних гранульозних і стромальних клітин, примордіальні фолікули мали нормальний фолікулярний розвиток до антральних стадій. Щільність фолікулів ксенотрансплантатів із яєчників дівчаток препубертатного віку із СТ була значно вищою, ніж у дівчаток пубертатного віку із СТ, і порівняною з такою в контрольній групі відповідного віку. Це підтверджує теорію про те, що дівчата препубертатного віку з мозаїчним СТ можуть мати кращий результат після трансплантації тканини яєчників (ТТЯ), ніж дівчата пубертатного віку [609].

Однак початковий овaріальний резерв у дівчаток із СТ уже обмежений, тоді як втрата фолікулів після ТТЯ становить понад 50 % через ішемію в трансплантованій тканині впродовж перших днів після процедури [620, 621]. Тому сумнівно, що щільність фолікулів після ТТЯ у дівчат із СТ буде достатньою для настання вагітності.

З огляду на ці висновки, процедура КТЯ може бути варіантом для пацієнтів із СТ зі сприятливими прогностичними чинниками, такими як мозаїчний каріотип, спонтанне статеве дозрівання та виявлені АМГ та/або ФСГ < 10 МО/л. Оскільки

дані після лікування КТЯ при СТ відсутні, вона залишається експериментальною процедурою, і її слід пропонувати лише після схвалення ради з питань клінічної етики. Слід бути обережним, консультуючи дівчаток та їхніх батьків, щоб уникнути нереалістичних очікувань щодо рівня успіху КТЯ та ТТЯ. У майбутньому, якщо стануть доступними варіанти дозрівання *in vitro* або рятувальної терапії початкової прискореної втрати фолікулів, процедура КТЯ може стати перспективнішим варіантом для дівчаток із СТ.

6.4. Неавтологічні гамети (донорство ооцитів та ембріонів) і гестаційні носії

Донорство як ооцитів, так і ембріонів, а також гестаційне носійство є альтернативою планування сім'ї для осіб із СТ. Усі ці методи лікування потребують наявності команди зі спеціальними знаннями щодо СТ, фертильності та кардіологічного лікування до та під час вагітності, тому їх не можна пропонувати в центрах без цього досвіду. Перенесення одного ембріона настійно рекомендується через вищий ризик ускладнень, особливо серцево-судинних ускладнень під час вагітності. Материнська смертність зареєстрована при СТ під час вагітності з донорством ооцитів, коли лікарі, які проводили ЕКЗ, не знали про наслідки СТ. Ускладнення під час вагітності є частішими після донації ооцитів порівняно з автологічним ЕКЗ або спонтанною вагітністю [524].

6.5. Етичні міркування

- **R 6.9.** Ми пропонуємо, щоб клінічні команди спільно приймали рішення щодо збереження фертильності та лікування осіб із СТ (некласифікована заява про належну практику).

6.5.1. Благодійність

Як обговорювалося вище, значний дистрес супроводжує безпліддя для багатьох осіб із СТ та їхніх батьків/опікунів. Особи із СТ, дізнавшись про варіанти збереження фертильності з консультації з обізнаними постачальниками, можуть дійти висновку, що вони вивчили всі можливі варіанти для майбутньої фертильності [572, 622].

Раннє направлення для збереження фертильності, зокрема осіб у пре-підлітковому або підлітковому віці із СТ, може поліпшити результати [572, 623] та дати час для розгляду цілей/наслідків і можливості збереження фертильності. Оскільки терміни фолікулярної атрезії важко передбачити, серед педіатричних провайдерів немає стандартизованих підходів до направлення для збереження фертильності, окрім направлення тих, у кого спонтанне статеве дозрівання [281, 575, 614]. Особи без спонтанного статевого дозрівання, хоча, імовірно, не підходять для кріоконсервації ооцитів, можуть отримати користь від експертних консультацій щодо варіантів планування сім'ї, таких як донорство ооцитів і ембріонів, використання гестаційного носія, усиновлення та бездітність.

6.5.2. Безпечність

Для педіатричних клініцистів зменшення шкоди передбачає визнання унікальних перешкод для використання процедур збереження фертильності для дітей і підлітків: відносна недостатня кількість лікарів, які мають досвід лікування безпліддя в дітей, складність оцінки майбутніх цілей створення сім'ї для молодших пацієнтів, занепокоєння щодо здатності пацієнток у пре-підлітковому/підлітковому віці переносити такі втручання, як стимуляція яєчників або трансвагінальне отримання ооцитів [572, 624, 625].

До початку лікування лікарі-дорослі та педіатри мають повідомити про труднощі при очікуванні успіху, наявність обмежених даних щодо довгострокових результатів збереження фертильності для пацієнтів із СТ, а також про можливі ризики для здоров'я та ускладнення лікування безпліддя [281]. Біохімічний скринінг на АМГ може допомогти лікарям визначити ймовірність успішного вилучення ооцитів до направлення [626], що дасть змогу запобігти «помилковій надії» для пацієнтів та їхніх сімей [566]. Пацієнтів, зацікавлених у використанні автологічних ооцитів, слід проконсультувати щодо підвищеного ризику втрати вагітності або вроджених вад, а також аномалій Х-хромосоми, які передаються плоду [627].

Пацієнток слід проконсультувати щодо потенційної доступності пренатальної генетичної діагностики та передімплантаційної генетичної діагностики або скринінгу, але цей підхід може бути обмежений кількістю ооцитів, отриманих за допомогою гіперстимуляції яєчників, або якщо ЕКЗ не було вдалим.

Незалежно від того, планується зачаття за допомогою автологічних чи донорських ооцитів, пацієнток необхідно проконсультувати щодо підвищених ризиків захворюваності та смертності, пов'язаної з вагітністю, зокрема серцевих ризиків (див. розділ про серцево-судинні проблеми). Реалістична оцінка ризиків для здоров'я, пов'язаних із вагітністю, має бути збалансована з цілями пацієнта через значні побоювання щодо наслідків вагітності для здоров'я пацієнтів із СТ [566]. Підтримка поведінкового здоров'я за допомогою мультидисциплінарних груп може допомогти пацієнтам упоратися з емоційними труднощами, пов'язаними з цим консультуванням, розчаруванням під час лікування безпліддя.

6.5.3. Автономність

Пацієнти, які перебувають у пре-підлітковому або підлітковому віці на момент прийняття рішень щодо збереження фертильності, можуть бути надто молодими, щоб обговорювати з ними цілі створення в майбутньому сім'ї, розуміти вплив безпліддя

або дати інформовану згоду на процедури збереження фертильності. Проте слід з'ясувати думку дитини та належним чином урахувати її проблеми. Щоб забезпечити якомога більшу поінформованість пацієнтів, клініцистам слід зосередитися на наданні відповідної інформації щодо розвитку СТ та функції яєчників, процедур збереження фертильності для розуміння пацієнткою догляду та її готовності прийняти його [572, 628].

При прийнятті рішення щодо збереження фертильності для педіатричних пацієнтів батьки намагаються діяти в інтересах дитини. Роль лікаря полягає в тому, щоб переконатися, що потреби пацієнта враховані разом із пріоритетами батьків/опікунів, і докладаються зусилля для заохочення спілкування з пацієнтами та їхніми родинами [572, 623]. Клініцисти також мають ураховувати соціальнокультурні або сімейні традиції, які можуть вплинути на реакцію батьків на обговорення (див. Розділ 3.1).

6.5.4. Справедливість

Питання справедливості виникають тому, що консультування з питань фертильності та її збереження потребують ресурсів охорони здоров'я. Пацієнтів і їхні родини слід проконсультувати щодо можливості використання кріоконсервованих ооцитів і/або тканини яєчників через проблеми зі здоров'ям, пов'язані з вагітністю, або браком ресурсів для зберігання чи лікування безпліддя [629].

Збереження/лікування фертильності може або не може покриватися медичним страхуванням чи державним медичним обслуговуванням, що може означати, що ці послуги є непомірно дорогими для пацієнтів і сімей з обмеженими фінансовими ресурсами. Методи збереження фертильності, що ґрунтуються на доказах, в ідеалі мають бути доступними для всіх пацієнтів, які мають достатні шанси отримати від них користь, а рішення має приймати родина [572, 623, 628].

7. Спостереження за станом здоров'я щодо супутніх захворювань упродовж усього життя

7.1. Догляд за новонародженими та немовлятами

- **R 7.1.** Ми рекомендуємо розродження плода з відомим або підозрюваним СТ у закладі, обладнаному всім необхідним для надання неонатального догляду (●○○○).
- **R 7.2.** Ми рекомендуємо провести всебічний медичний огляд з акцентом на стабільності тазостегнового суглоба та лімфедемі, ехокардіографію та ультразвукове дослідження нирок незалежно від результатів пренатальної візуалізації, в ідеалі — перед випискою (●●○○).
- **R 7.3.** Ми рекомендуємо контролювати рівень глюкози в крові перед годуванням у перші 48 год життя та переконатися, що в немовляти евглікемія перед випискою. Ми пропонуємо підвищити обізнаність про симптоми гіпоглікемії в перші роки життя (●○○○).
- **R 7.4.** Ми рекомендуємо консультувати та контролювати труднощі з годуванням і поганий набір ваги в перший рік життя з оцінюванням та лікуванням постачальником первинної медичної допомоги та/або спеціалістами залежно від наявних ресурсів (●○○○).
- **R 7.5.** Ми рекомендуємо пропонувати майбутнім і молодим батькам/опікунам генетичне консультування, направляти їх до спеціалістів із лікування СТ, а також надавати ресурси для місцевих груп підтримки та захисту (●○○○).

7.1.1. Неонатальна захворюваність і смертність

Зростає частота випадкової пренатальної ідентифікації СТ, що потребує розгляду перинатальних рекомендацій. Частота передчасних пологів (раніше 37-го тижня вагітності) є порівнянною або дещо вищою, ніж у загальній популяції (10—19 %), причому крайня недоношеність трапляється рідко [401, 630, 631]. Проте СТ може бути пов'язаний із вищою дитячою смертністю, оскільки дослідження повідомляють про смертність немовлят із СТ у 10—16 разів більшу порівняно із загальною популяцією [401, 632]. Також є дані досліджень про вдвічі-втричі вищу смертність у новонароджених із СТ із гіпоплазією лівого серця (ГЛС) порівняно з усіма випадками ГЛС, що свідчить про незалежний ризик СТ для смертності [633—635]. За відсутності ГЛС 5-річна виживаність немовлят, народжених із СТ, становить близько 95 % [632, 636]. Одне дослідження показало, що немовлят із СТ у перший рік життя госпіталізували частіше, ніж немовлят без СТ [632]. Хоча необхідно з'ясувати причини неонатальної захворюваності та смертності, ми пропонуємо планувати народження плода з пренатально ідентифікованим СТ у закладі, обладнаному для належного догляду за новонародженими.

7.1.2. Постнатальна оцінка

Незважаючи на те, що багато складних вроджених аномалій можна виявити за допомогою пренатальної візуалізації, деякі стани можуть діагностувати лише після народження. Таким чином, обстеження новонародженого з відомим або підозрюваним СТ має передбачати всебічне фізикальне обстеження, підтверджувальний аналіз хромосом і проведення ЕКГ в ідеалі до виписки з лікарні (див. 4.9, 4.10). Ультразвукове дослідження нирок і скринінг слуху також слід пройти в період новонародженості.

7.1.3. Годування

Приблизно третина немовлят із СТ народжується малими для гестаційного віку (SGA), хоча ступінь SGA зазвичай легкий [630, 631], але їхня маса тіла

може бути на 600—1000 г меншою [59]. Недостатній набір ваги є поширеним явищем. За оцінками, близько половини немовлят із СТ мають затримку розвитку [1]. Високе дугоподібне та вузьке піднебіння, гіпотонія, погана координація та затримка оральномоторних навичок можуть призвести до проблем із годуванням та/або ковтанням у немовлят із СТ [637]. Незважаючи на те, що немає рекомендацій щодо лікування СТ, попереджувальні рекомендації та втручання на випередження є бажаними [637].

7.1.4. Гіпоглікемія

Недавно виявлено зв'язок між СТ і гіперінсулінемічною гіпоглікемією [638—642]. Припускають, що це пов'язано з гаплонедостатністю гена *KDM6A* [641]. У близько половини зареєстрованих випадків гіперінсулінемічної гіпоглікемії низький рівень глюкози в крові зареєстровано впродовж перших 24 год життя, але діагноз установлено лише у віці одного року. Крім того, багато новонароджених із СТ мають інші чинники ризику гіпоглікемії, зокрема недоношеність, SGA, погане годування та ВВС. У новонароджених гіпоглікемія може перебігати безсимптомно або мати слабкі симптоми (дратівливість, збудження, млявість, гіпотонія, тахіпное, погане годування, апное). Швидке діагностування та лікування неонатальної гіпоглікемії має вирішальне значення для зниження ризику несприятливих неврологічних наслідків [643]. Тому ми рекомендуємо проводити моніторинг рівня глюкози в крові перед годуванням упродовж перших двох днів життя в усіх новонароджених із СТ. Якщо рівень глюкози в крові (ГК) становить < 2,8 ммоль/л (50 мг/дл) між 24-ю і 48-ю годинами життя або ГК < 3,3 ммоль/л (60 мг/ дл) через 48 год після народження, то слід провести оцінку та лікування неонатальної гіпоглікемії згідно з відповідними національними рекомендаціями в усіх немовлят із гіпоглікемією [643]. Слід запідозрити гіпоглікемію в усіх дітей раннього віку з СТ, особливо під час тривалого голодування або за неадекватного збільшення ваги чи поганої оральної координації. Іншими симптомами, які мають спричинити занепокоєння щодо гіпоглікемії, є епізоди тремора в анамнезі, пітливість, парестезія, поколювання, сплутаність свідомості, втрата свідомості, судоми, кома та/або транзиторний фокальний неврологічний дефіцит [643].

7.1.5. Консультування батьків

Майбутні батьки стикаються з багатьма невідомими фактами, коли вони отримують пренатальну генетичну консультацію щодо СТ [84]. Потреби в інформації та підтримці до та після народження дитини різні. Генетичне консультування, консультації з медичними фахівцями щодо СТ, а також контакти з підтримкою та адвокацією СТ можуть допомогти опікунам у цей потенційно вразливий період.

7.2. Офтальмологічне здоров'я

- **R 7.6.** Ми рекомендуємо провести комплексне офтальмологічне обстеження у віці від 6 до 12 міс або під час установлення діагнозу в старшому віці (●●○○).
- **R 7.7.** Ми рекомендуємо провести додаткові офтальмологічні огляди, якщо первинне обстеження виявило аномалії або якщо виникають нові проблеми із зором чи оком (●●○○).

Косоокість трапляється в близько 25 % осіб із СТ, порушення рефракції, такі як гіперметропія, короткозорість і астигматизм, — у 40 % [644—647]. Вроджена та набута глаукома й катаракта також більш поширені серед осіб із СТ, ніж у загальній популяції (відношення ризику — від 3 до 6) [647]. Птоз має місце в 2—21 % випадках, епікантальні складки — у 2—35 %, вроджений ністагм — у 2—9 % [644—646]. Раніше повідомлялося, що поширеність дальтонізму виявилась схожою з поширеністю у осіб чоловічої статі (8 %) [644], але в останньому дослідженні виявлено дальтонізм лише в 1 % осіб із СТ [645]. Раннє виявлення та лікування глаукоми, катаракти, косоокості й аномалій рефракції має важливе значення для запобігання амбліопії та втраті зору. Ці серйозні захворювання очей можна легко пропустити під час звичайних медичних оглядів або оцінок зору, тому необхідне комплексне офтальмологічне обстеження.

7.3. Отологічне здоров'я

- **R 7.8.** Ми рекомендуємо проводити отоскопію для виявлення захворювань середнього вуха, зокрема випоту й холестеатоми, щорічно в дитинстві та за наявності симптомів (●●○○).
- **R 7.9.** Ми рекомендуємо проводити скринінг слуху новонароджених і за відсутності проблем — поведінкову аудіометричну оцінку відповідно до віку кожних 2—3 роки в дитинстві та підлітковому віці, починаючи з моменту розвитку (1—2 роки), та кожних 5 років у дорослих, а також у разі підозри на зниження слуху (●●●○).
- **R 7.10.** Ми рекомендуємо щорічну тимпанометрію до 5 років, якщо це клінічно доступно (●●○○).
- **R 7.11.** Ми рекомендуємо проводити антибіотикотерапію гострого бактеріального середнього отиту відповідно до місцевих рекомендацій щодо лікування (як для популяції з високим ризиком), а також повторне обстеження для забезпечення усунення патологічного процесу (●●○○).
- **R 7.12.** Ми пропонуємо встановлення тимпаностомічних трубок на ранніх стадіях хронічного або рецидивного захворювання середнього вуха в дитинстві (як для групи високого ризику) (●●○○).
- **R 7.13.** Ми рекомендуємо швидке втручання із встановленням тимпаностомічної трубки або слухових апаратів у разі кондуктивної втрати слуху внаслідок захворювання середнього вуха в дитинстві (●●○○).

- **R 7.14.** Ми рекомендуємо реабілітацію за допомогою слухових апаратів або кохлеарної імплантації при сенсоневральній втраті слуху (●●○○).
- **R 7.15.** Ми рекомендуємо консультувати та контролювати проблеми з рівновагою та вестибулярним апаратом у дорослих із сенсоневральною втратою слуху й направляти до відповідних спеціалістів для тестування вестибулярного апарату та компенсаторного навчання, якщо виявлено проблеми (●○○○).

Втрата слуху вражає 36—84 % осіб із СТ і негативно впливає на якість життя та самопочуття [261, 648, 649]. Синдром Тернера асоціюється як із кондуктивною, так і з нейросенсорною втратою слуху [650, 651]. Дорослі часто можуть самі визначити погіршення слуху, тоді як 75 % дітей із СТ, в яких виявлено втрату слуху, не повідомляли про занепокоєння перед скринінгом [652]. Черепно-лицеві аномалії, захворювання середнього вуха в анамнезі, аномалії аорти, метаболічний синдром і вік пов'язані з тяжкістю втрати слуху та прогресуванням СТ [647, 650, 653]. Каріотипи 45,X, 45,X/46, iso(X) і кільце X асоціюються з найвищим ризиком. Частота діагностування захворювань вуха та слуху в 35 разів вища для всіх каріотипів СТ разом порівняно із загальною популяцією [630, 647].

Через високий ризик втрати слуху універсальну поведінкову аудіометричну оцінку (наприклад, аудіометрію з візуальним підкріпленням, аудіометрію з умовною грою, аудіометрію чистого тону) слід проводити впродовж усього життя, хоча дорослим із групи низького ризику з нормальними оцінками слуху та без проблем зі слухом може не знадобитися постійне обстеження.

Патофізіологія захворювання вуха при СТ є багатофакторною. Ген *SHOX* бере участь у дозріванні дужок глотки до структур зовнішнього вуха, середнього вуха та глотки [654]. Вади розвитку зовнішнього вуха, які спостерігають у 20—62 % осіб із СТ, зокрема низько розташовані вуха, чашеподібні вушні раковини або звуження зовнішнього слухового проходу, можна пояснити переважно гаплонедостатністю *SHOX* [648]. Крім того, аномальний черепно-лицевий розвиток при СТ призводить до менш виразного нахилу євстахієвої труби, а м'язова гіпотонія впливає на функцію м'якого піднебіння та відкриття євстахієвої труби. Це негативно впливає на дренаж середнього вуха та спричинює проникнення мікроорганізмів із носоглотки, що підвищує ризик випоту середнього вуха та інфекцій [655]. Знижена експресія гена *UTX* пов'язана з порушенням опосередкованої Т-клітинами імунної відповіді та хронічними вірусними інфекціями [656—658]. Дефіцит естрогену може спричинити сенсоневральну втрату слуху, що підтверджено дослідженнями патології внутрішнього вуха у мишей із нокаутом β-рецептора естрогену [659], хоча доказів щодо людей бракує. Терапія естрогеном або гормоном росту не була пов'язана із захворюваннями вуха або втратою слуху при СТ [647, 652, 660].

З раннього дитинства до підліткового віку постійна рідина в середньому вусі та рецидивний гострий отит середнього вуха поширені (24—48 %) при СТ [648]. Показано, що рецидивний отит середнього вуха в ранньому дитинстві є сильним провісником патологій середнього вуха, зокрема перфорації та рубців барабанної перетинки, ретракції та холестеатому [655]. Крім того, рідина в середньому вусі часто супроводжується кондуктивною втратою слуху, яка клінічно не розпізнається, особливо в немовлят і маленьких дітей [652]. Навіть легка або помірна втрата слуху може негативно вплинути на розвиток мови, а також на пізнання, поведінку та якість життя дітей із групи ризику [661]. Таким чином, необхідне швидке виявлення та лікування стійкої рідини в середньому вусі та рецидивного гострого отиту середнього вуха в дітей із СТ. Отоскопія та тимпанометрія можуть ідентифікувати захворювання середнього вуха з відповідною втратою слуху або без неї. Хоча це не вивчали при СТ, пневмококова вакцинація, тимпаностомічні трубки та/або слухові апарати можуть бути розглянуті в молодшому віці для нормалізації слуху та запобігання ускладненням захворювання середнього вуха.

Сенсоневральна втрата слуху вражає близько третини осіб із СТ і може виникнути навіть за відсутності попередньої патології середнього вуха [651]. Поширеність сенсоневральної втрати слуху при СТ зростає з віком, але діти також можуть страждати на неї. Зниження середньої частоти є ранньою ознакою, пізніше виникає рання втрата високої частоти, подібна до пресбіакусу. Ця комбінація значною мірою впливає на сприйняття мови, тому слухові апарати часто є корисними. Прогресування до тяжкої втрати слуху менш поширене, але трапляється. У такому випадку може знадобитися реабілітація за допомогою кохлеарної імплантації. Також відомо, що нейросенсорна втрата слуху супроводжується зниженням вестибулярного функціонування, що впливає на рівновагу та підвищує ризик падінь. Установлено, що особи із СТ гірше підтримують рівновагу та дрібну моторику, пов'язану зі слухом [662]. Тестування вестибулярної функції слід розглянути в осіб із СТ та значною сенсоневральною втратою слуху, особливо якщо це супроводжується низькою МЩКТ, через вищий ризик переломів.

7.4. Здоров'я зубів і ортодонтів

- **R 7.16.** Ми рекомендуємо принаймні щорічний догляд пожиттєво за зубами від прорізування першого зуба, приділяючи особливу увагу здоров'ю пародонту (●●●○).
- **R 7.17.** Ми пропонуємо ортодонтичну оцінку після прорізування постійного зуба для початкової консультації та попереднього лікування (●○○○).
- **R 7.18.** Ми пропонуємо проводити скринінг на обструктивні розлади дихання уві сні за

допомогою анамнезу та/або валідованих інструментів упродовж усього життя (●○○○).

До стоматологічних і пародонтальних проблем при СТ належать зменшення висоти коронки зуба (найчастіша знахідка), зміна морфології зуба та розміру кореня, роздвоєні та надлишкові корені, підсилена резорбція коренів, підвищена рухливість зубів, рання втрата зубів, менші молочні та постійні зуби, тонка гіпопластична емаль, аномальний дентин, різні моделі прорізування та пародонтит [663—665]. Зрілість зубів часто настає пізніше через меншу довжину коренів і раннє їхнє формування. Амелогенін, ген, що кодує білок емалі зубів у людини, розташований на Хр22, експресується в обох статевих хромосомах, що пояснює тоншу та гіпопластичну емаль при СТ. Хоча карієс може бути менш поширеним, захворювання пародонту, зокрема гінгівіт, виявляються частіше, ніж у загальній популяції [664].

Черепно-лицеві аномалії часто трапляються при СТ. Описано недорозвинення деяких структур обличчя, збільшений кут основи черепа, малу й вузьку нижню щелепу, гіпоплазію та ретрузію верхньої щелепи, високе дугоподібне й звужене піднебіння, мікрогнатію, неправильний прикус, двобічний перехресний прикус та ектопічне прорізування зубів [666, 667]. Показано, що лікування ГР позитивно впливає на черепно-лицеві розміри, але не коригує пропорційні та позиційні аномалії в СТ [668]. Часто показані видалення зубів, піднебінні розширювачі та ортодонтія. Зазначені анатомічні відмінності не лише спричиняють проблеми з годуванням у дитинстві, а й можуть зменшити простір дихальних шляхів глотки, що призводить до опору верхніх дихальних шляхів, розладу дихання уві сні та обструктивного апное уві сні [669]. Обсерваційні дослідження свідчать про вищу частоту розладів сну при СТ навіть у дуже маленьких дітей [414, 647, 670]. Хоча недостатньо доказів, щоб рекомендувати формальну полісомнографію для всіх осіб із СТ, пропонують проводити опитування про симптоми та/або використовувати валідовані опитувальники для скринінгу розладів сну [671]. Особам із симптомами обструктивних розладів сну слід провести полісомнографію та агресивно лікуватись у разі встановлення діагнозу. Поганий ріст, затримка нервового розвитку та поведінкові розлади пов'язані з нелікованим обструктивним апное сну [672].

7.5. Шкіра, нігті та лімфедема

- **R 7.19**. Ми рекомендуємо щорічну оцінку шкіри для виявлення лімфедеми, що компрометує, дерматиту, інфекцій, автоімунних захворювань шкіри та новоутворень шкіри з відповідним обстеженням і лікуванням у дерматолога, якщо є показання (●○○○).
- **R 7.20.** Ми рекомендуємо використання компресійного одягу, лімфатичний масаж і направлення до спеціалістів з лікування лімфедеми при будь-якій ускладненій лімфедемі (●○○○).

Клінічно виразна лімфедема трапляється в 12—27 % дівчат і жінок із СТ [16, 88, 673]. Проте результати лімфосцинтиграфії продемонстрували аномальний розвиток лімфатичних клапанів і судин навіть в осіб без лімфедеми при фізичному обстеженні [674]. Клінічна лімфедема часто спостерігається при народженні, зникає або принаймні поліпшується до 2-річного віку, може мати рецидивний і ремітуючий перебіг упродовж життя [675]. Про лімфедему повідомляють частіше у зв'язку з каріотипом 45,Х порівняно з іншими каріотипами [673, 676].

Лімфедему можна лікувати підтримувальними методами, які стимулюють лімфодренаж (компресійний одяг і лімфатичний масаж). Хоча лікування зазвичай спричинює лише тимчасове поліпшення, воно може бути корисним для запобігання подальшим ускладненням (пошкодження шкіри, виразка та інфекція). Пацієнтам зі стійкою лімфедемою може бути корисним звернутися до спеціалістів із лімфатичної системи, таких як фізіотерапевти, ерготерапевти та лімфатичні масажисти. Ортопеди можуть вилікувати вросле нігті та допомогти пацієнтам підібрати відповідне взуття. Не існує рекомендованих хірургічних або фармацевтичних методів лікування лімфедеми в контексті СТ.

Лімфедема плода може виявлятися кістозною гігромою та водянкою плода. Обидва стани підвищують ризик спонтанної загибелі плода. Центральна лімфедема може спричинити розвиток ВВС при СТ, а також перетинчастої шиї (*pterygium colli*) [393]. Остання була зареєстрована в 18—25 % осіб із СТ [16, 677]. Пацієнти з перетинкою на шиї мають у 3,3 (1,5—7,4) разу більші шанси на коарктацію аорти або ДАК порівняно з пацієнтами без перетинчастої шиї [393]. Хоча може бути проведена операція для виправлення перетинки шиї, немає даних, які б свідчили про перевагу одного методу над іншим [678]. До потенційних ускладнень хірургічної корекції, про які повідомлялося, належать гіпертрофія хірургічного рубця (утворення келоїду) [678, 679] і рецидив перетинки шиї [678]. Вважають, що периферична лімфедема спричиняє розвиток аномалій нігтів (глибоко посаджені, вузькі та гіперопуклі нігті), що вражає 19—73 % осіб із СТ [673, 680, 681]. Можливими ускладненнями є вросле нігті та шкірні інфекції (IRR 23,7) [647].

Поширеними дерматологічними захворюваннями при СТ є себорейний, атопічний і алергічний контактний дерматит і псоріаз [647]. Не встановлено механізму, який лежить в основі імунної дисфункції при СТ, що призводить до зазначених захворювань шкіри. Інші дерматологічні проблеми, які частіше спостерігаються в дівчат і жінок із СТ, — келоїдні рубці, вітиліго, гніздова алопеція та склеротичний лишай, хоча необхідні додаткові дані для визначення зв'язку між цими захворюваннями та СТ.

Каріотип 45,Х асоціюється з підвищеним ризиком доброякісних новоутворень шкіри (відношен-

ня ризиків — 2,03 (1,42—2,9)) і немеланоматозного раку шкіри (відношення ризиків — 5,38 (2,63—10,98)) [332]. Великі когортні дослідження не виявили підвищеного ризику меланоми [332, 682].

7.6. Ниркові вияви

- **R 7.21.** Ми рекомендуємо проводити ультразвукове дослідження нирок під час діагностики для виявлення вроджених аномалій нирок і сечовивідних шляхів (●●●●).
- **R 7.22.** Ми рекомендуємо виконати додаткові лабораторні дослідження або повторити візуалізацію, якщо є нові захворювання нирок або сечовивідних шляхів, такі як інфекції сечовивідних шляхів і гіпертонія. Щорічний аналіз сечі на протеїнурію показаний усім особам з агенезією нирок, двобічною гіпоплазією або підковоподібною ниркою (●●○○).

Вроджені аномалії нирок і сечовивідних шляхів є поширеними при СТ (від 18 до 60 %) [683—686]. Підковоподібна нирка та подвоєна збірна система є найпоширенішими знахідками при СТ, кожна з яких трапляється з частотою 15—20 %. Іншими супутніми захворюваннями є мальротація або поворот нирок (5 %), одна нирка (< 5 %) і багатокістозні нирки (< 5 %). Вроджені аномалії нирок і сечовивідних шляхів спричиняють різні генетичні чинники та чинники довкілля, наявні під час внутрішньоутробного розвитку нирок, які порушують модель ниркової міграції плода, зокрема можливі лімфатичні чинники [687].

Структурні ниркові аномалії іноді можуть спричинити розвиток інфекцій сечовивідних шляхів або порушення функції нирок [688]. У загальній популяції в близько половини осіб із вродженими аномаліями нирок і сечовивідних шляхів розвивається хронічна ниркова недостатність, що є передвісником термінальної стадії захворювання нирок [689]. Незважаючи на широкий спектр аномальної морфології нирок, функція нирок залишається нормальною в довгостроковій перспективі в більшості підлітків і молодих дорослих із СТ [17, 27, 690].

Одне педіатричне дослідження за участю 122 дітей із СТ віком до 18 років показало нормальну розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (eGFR) з часом, хоча в чотирьох дівчат зареєстрували невелике зниження [691]. Інше дослідження повідомило про відсутність змін у послідовних вимірюваннях eGFR з плином часу в дівчат з аномаліями нирок або без них [686]. Примітно, що креатинін може не повністю відображувати функцію нирок при СТ, оскільки м'язова маса може бути зменшена через загальний менший розмір тіла. Даних про функцію нирок в осіб похилого віку із СТ недостатньо.

УЗД нирок корисне для виявлення анатомічних аномалій, але відхилення від норми можна не помітити, якщо процедуру проводить недосвідчений технік. Ультразвукове дослідження має низьку чутливість щодо виявлення дуплексних нирок і відмінностей осі/обертання, тоді як кишкові гази можуть приховати підковоподібну нирку [692]. Додаткове тестування, наприклад, вимірювання креатиніну сироватки та мікроальбуміну в сечі, та/або додаткова візуалізація можуть бути показані, якщо є нові захворювання нирок або сечовивідних шляхів, такі як інфекції сечовивідних шляхів і гіпертонія. Щорічний аналіз сечі на протеїнурію показаний усім особам з агенезією нирок, двобічною гіпоплазією або підковоподібною ниркою відразу після діагностування структурної аномалії. Направлення до нефролога рекомендеване за наявності рецидивних інфекцій сечовивідних шляхів, протеїнурії та артеріальної гіпертензії, яку важко контролювати, на тлі будь-якої структурної аномалії нирки. Направлення до уролога рекомендується за наявності гідронефрозу або інфекції сечовивідних шляхів на тлі аномалій збірної системи.

Зі списком літератури можна ознайомитися на сайті https://academic.oup.com/ejendo/article/190/6/G53/7674241?login=false

Продовження в наступному номері