

Клінічні практичні рекомендації щодо догляду за дівчатами та жінками із синдромом Тернера: матеріали Орхуської міжнародної зустрічі з питань синдрому Тернера 2023 року

Частина 1*#

Claus H. Gravholt^{1–3}, Niels H. Andersen⁴ Sophie Christin-Maitre⁵ Shanlee M. Davis^{6, 7},
Anthonie Duijnhouwer⁸, Aneta Gawlik⁹, 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

Синдром Тернера (СТ) зустрічається з частотою 50 випадків на 100 тис. жінок. Він впливає на численні органи на всіх етапах життя, що потребує мультидисциплінарного підходу до лікування. Ця настанова розширює попередні та висвітлює нові важливі досягнення в галузі діагностики, генетики, лікування естрогенами, фертильності, супутніх захворювань, а також нейрокогнітивних функцій і нейропсихології. У 2021 р. в Європі та Сполучених Штатах відбулися дослідницькі зустрічі, кульмінацією яких стала консенсусна зустріч в Орхусі (Данія) у червні 2023 р. До цього вісім груп займалися важливими напрямками лікування СТ: 1) діагностика та генетика; 2) зріст; 3) статеве дозрівання та лікування естрогенами; 4) здоров'я серцево-судинної системи; 5) перехідний період; 6) оцінка фертильності, моніторинг і консультування; 7) спостереження за супутніми захворюваннями протягом життя; 8) нейрокогнітивні функції та наслідки СТ для психічного здоров'я та благополуччя. Кожна група зробила пропозиції щодо керівних принципів, які були ретельно обговорені всією групою. Чотири релевантні питання щодо найоптимальнішого лікування низького зросту, безпліддя, гіпертонії та замісної терапії жіночими статевими гормонами було подано для офіційної оцінки GRADE (оцінка рекомендацій, думка, розвиток і аналіз) із систематичним оглядом літератури. Проект рекомендацій був ініційований Європейським товариством ендокринології та Педіатричним ендокринологічним товариством у співпраці з членами Європейського товариства педіатричної ендокринології, Європейського товариства репродукції людини та ембріології, Європейської довідкової мережі з рідкісних ендокринних захворювань, Товариства ендокринології та Європейського товариства кардіологів, Японського товариства дитячої ендокринології, Товариства педіатрії Австралії та Нової Зеландії Ендокринології та діабету, Латиноамериканського товариства дитячої ендокринології, Арабського товариства дитячої ендокринології та діабету та Азіатсько-Тихоокеанського педіатричного ендокринологічного товариства. Адвокатські групи призначили представників для обговорень перед зустріччю та для консенсусної зустрічі.

* 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.А. Погадаєва, к. мед. н., зав. відділення ендокринології Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» МОЗ України (pogadayeva@gmail.com).

Резюме рекомендацій

Рекомендації (R) формуються як *рекомендовані* (сильна рекомендація) і *запропоновані* (слабка рекомендація). Ми формально оцінили лише докази, що лежать в основі рекомендацій щодо терапевтичного вибору. Якість доказів, що лежать в основі рекомендацій, класифікується як дуже низька (●○○○), низька (●●○○), помірна (●●●○) і сильна (●●●●). Див. розділ «Короткий опис методів, використаних для розробки настанови».

1. Діагностика і генетика

- R 1.1. Ми рекомендуємо розглядати діагноз синдрому Тернера (СТ) в осіб із жіночим фенотипом із каріотипом, що містить одну X-хромосому за повної або часткової відсутності другої статеві хромосоми, що пов'язане з одним або кількома типовими клінічними виявами СТ (●●●●).
- R 1.2. Ми рекомендуємо не розглядати діагноз СТ в осіб з однією X-хромосою та делецією дистальніше Xq24 на іншій X-хромосомі, а також у жінок віком понад 50 років із мозаїцизмом 45,X (●●○○) менше ніж 5 %.
- R 1.3. Ми рекомендуємо, щоб нові загальні рекомендації щодо управління епіднаглядом застосовувалися до осіб СТ з будь-яким каріотипом (●●●○).
- R 1.4. Ми рекомендуємо, щоб інструкції з нагляду також застосовували до осіб із мозаїцизмом 45,X/46,XY із неоднозначними або чоловічими зовнішніми статевими органами незалежно від статі, в якій виховується дитина (●●●○).
- R 1.5. Ми рекомендуємо тестування на СТ для жінки з типовими ознаками СТ (●●●●).
- R 1.6. Під час тестування на СТ ми рекомендуємо врахувати щонайменше 30 метафаз під час аналізу хромосом як тест першої лінії. Коли потрібен результат швидкого тесту (наприклад, пренатальний, неонатальний), інші методи можна використовувати як тест першої лінії (наприклад, мікрочіп, флуоресцентна гібридизація in situ (FISH), полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР)) з аналізом хромосом як підтвердним тестом другої лінії (●●●○).
- R 1.7. Ми рекомендуємо проводити ехокардіографію плода в разі пренатальної діагностики СТ (●●●○).
- R 1.8. Ми рекомендуємо, щоб пренатальний діагноз СТ підтверджували постнатальним каріотипуванням крові (●●●●).
- R 1.9. Ми рекомендуємо, щоб у разі залучення статевих хромосом до неінвазивного пренатального тестування (НІПТ) консультування передбачало інформацію про клінічну валідність/ефективність (●●●○).
- R 1.10. Якщо НІПТ вказує на високий ризик СТ, ми рекомендуємо пройти ретельне недирективне генетичне консультування (прийняття інформованого рішення) (●●●○).
- R 1.11. Якщо НІПТ вказує на високий ризик СТ, ми рекомендуємо виконати детальне ультразвукове дослідження та запропонувати інвазивне діагностичне тестування (●●●○).
- R 1.12. У разі високого ризику результату НІПТ для СТ і нормального ультразвукового дослідження плода, коли інвазивне діагностичне тестування не проводиться або його результат нормальний, ми рекомендуємо запропонувати вагітній жінці каріотипування для виявлення анеуплоїдії статевих хромосом матері (●●●○).
- R 1.13. Ми рекомендуємо пропонувати доімплантаційне тестування особам із СТ, які бажають використовувати власні ооцити для вагітності. Особам із СТ із мозаїцизмом (45,X/46,XX), які завагітніли спонтанно, слід запропонувати пройти пренатальну діагностику (●●●○).
- R 1.14. Ми рекомендуємо скринінг Y-хромосомного матеріалу за допомогою ПЛР або іншого молекулярного методу в осіб із СТ із каріотипом 45,X та ознаками вірилізації (●●○○).
- R 1.15. Ми пропонуємо розглянути етичні питання, фенотипову варіабельність, методологічні обмеження та можливість відповідного генетичного консультування до прийняття платформ скринінгу новонароджених, які ідентифікують СТ (●○○○).

2. Порушення росту та його лікування

- R 2.1. Ми рекомендуємо запропонувати лікування гормоном росту (ГР) на ранніх стадіях, оскільки затримка росту при СТ починається до народження та є швидкою протягом перших років життя, а раннє лікування ГР може запобігти подальшій втраті потенціалу росту. Лікування може бути запропоновано з 2-річного віку за таких обставин: ознаки затримки росту (швидкість росту нижче за норму або знижується), низький зріст або ймовірність низького зросту. Лікування ГР може бути запропоноване пізніше, доки епіфізи залишаються відкритими (●●●○).
- R 2.2. Ми припускаємо, що лікування ГР можна продовжувати, доки потенціал росту залишиться незначним (кістковий вік ≥ 14 років та/або швидкість росту < 2 см/рік). Немає фізіологічного обґрунтування для продовження лікування ГР у перехідний період після закриття епіфізів (●●●○).
- R 2.3. Ми рекомендуємо початкову дозу ГР 45–50 мкг/кг маси тіла на день або (1,3–1,5 мг/м² на день) у більшості випадків, збільшуючи до максимальної дози 68 мкг/кг маси тіла на день (2,0 мг/м² на день), якщо відповідь є неоптимальною та/або потенціал росту дорослої людини залишається істотно скомпрометованим (●●●○).
- R 2.4. Ми рекомендуємо контролювати реакцію на стимулювальне лікування шляхом вимірювання зросту щонайменше кожних 6 міс і побудувати стандартний графік (референтний для

жіночої популяції) та/або діаграми зросту для СТ. Підтримка перцентилі зросту, еквівалентного або більшого, ніж перцентиль зросту до лікування на діаграмі зросту жіночої популяції, або збільшення перцентилі на діаграмі зросту, специфічного для СТ, є доказом ефекту лікування (●●●○).

- R 2.5. Ми рекомендуємо контролювати терапію ГР шляхом вимірювання інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) принаймні раз на рік. Ми пропонуємо загалом підтримувати ІФР-1 у межах норми для віку, стадії статевого дозрівання та статі. Зменшення дози гормону росту може бути виправданим при постійно високих значеннях ІФР-1 (●○○○).
- R 2.6. Ми пропонуємо не додавати дуже низькі дози естрогену в препубертатний період для подальшого стимулювання росту (●●○○).

3. Статеве дозрівання та лікування статевими гормонами

- R 3.1. Ми рекомендуємо вимірювати рівень лютеїнізувального гормону (ЛГ), фолікулоstimулювального гормону (ФСГ) і антимюллерового гормону (АМГ) у віці 8–9 років і щорічно до 11–12 років, щоб у разі потреби забезпечити своєчасне лікування для збереження фертильності (●●●○).
- R 3.2. Ми рекомендуємо розпочинати замісну терапію низькими дозами естрогену у віці від 11 до 12 років, якщо рівень ФСГ підвищений щонайменше в двох послідовних вимірюваннях. Дозу естрогену слід збільшувати повільно до замісної дози для дорослих протягом 2–4 років (●●●○).
- R 3.3. В осіб з пізно встановленим діагнозом (> 12 років), які мають низький зріст і потенціал росту, ми пропонуємо почати лікування низькою дозою 17β-естрадіолу (Е2) одночасно з ГР (●○○○).
- R 3.4. Ми пропонуємо Е2-трансдермальний шлях (за можливості) та Е2-пероральний шлях як другий вибір. Етинілестрадіол пов'язаний із більшою кількістю ризиків, але це краще, ніж відсутність лікування (●●○○).
- R 3.5. Ми рекомендуємо додавати циклічний прогестерон, як тільки виникає проривна кровотеча (здебільшого це відбувається приблизно через 18–24 міс безперервної експозиції естрогену, але може статися пізніше залежно від стадії статевого дозрівання, сироваткового рівня Е2, росту матки, товщини ендометрію та дози естрогену). Кращим варіантом є мікронізований прогестерон 200 мг 10–12 днів на місяць (●●●●).
- R 3.6. Ми пропонуємо комбіноване послідовне дозування Е2 і прогестерону молодим жінкам, щоб уникнути аномальної маткової кровотечі. Комбінована безперервна схема є варіантом, коли ендометрій стабільніший (●○○○).
- R 3.7. Для оптимізації росту матки під час статевого дозрівання та здоров'я кісток у зрілому віці ми

пропонуємо численні оцінки ефекту лікування: розвиток грудей, зріст, ультразвукове дослідження матки, щільність кісткової тканини, концентрація Е2 у сироватці крові для досягнення концентрації Е2 100–150 пг/мл (350–500 пмоль/л) як норми для дорослої жінки (●○○○).

- R 3.8. Ми пропонуємо використовувати вимірювання товщини ендометрію та концентрації Е2 у сироватці крові в підлітків або жінок, які страждають на аномальну маткову кровотечу для коригування доз Е2 та/або прогестерону (●○○○).
- R 3.9. Ми рекомендуємо продовжувати циклічне лікування естрогеном і прогестероном до звичайного віку менопаузи (50–55 років), а потім повторно оцінити можливе подальше зниження дози Е2 і прогестерону (●●○○).
- R 3.10. Ми рекомендуємо підбирати індивідуальну дозу Е2 + прогестерону з урахуванням особливостей пацієнта, що допоможе дотримуватися плану лікування (●●○○).

4. Здоров'я серцево-судинної системи

- R 4.1. Ми рекомендуємо, якщо є серйозна підозра на СТ або він був підтверджений пренатально, виконати ехокардіограму плода (●●●○).
- R 4.2. Ми рекомендуємо, щоб діагностика ліво-бічної вродженої вади серця (ВВС) у плода або дитини жіночої статі передбачала генетичну оцінку, зокрема тестування на СТ (●●●○).
- R 4.3. Ми рекомендуємо, щоб дитячий кардіолог був залучений до мультидисциплінарної команди, якщо ВВС виявлено пренатально в плода із СТ, щоб надати консультації щодо анатомії та фізіології дефекту, рекомендованого місця та способу пологів і післяпологового лікування серцево-судинної системи (●●○○).
- R 4.4. Ми рекомендуємо обстежити новонародженого з пренатально діагностованим або підозрюваним СТ за допомогою трансторакальної ехокардіографії (ТТЕ) на 2–3-й день життя або раніше, якщо є підозра на ВВС, навіть якщо фетальна ехокардіограма або результат постнатального клінічного огляду були нормальними (●●●○).
- R 4.5. У випадках, коли постнатальна ТТЕ перед випискою після народження недоступна, ми рекомендуємо клінічну кардіологічну оцінку з вимірюванням артеріального тиску на чотирьох кінцівках, пульсоксиметрією, пальпацією пульсу на стегнових кістках, аускультатією серця та електрокардіограмою (ЕКГ) перед випискою з виконанням ТТЕ в умовах амбулаторії протягом перших тижнів життя (●●●○).
- R 4.6. Ми рекомендуємо включити візуалізацію початку та проксимального ходу коронарних артерій для виявлення потенційних коронарних аномалій 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 ехокардіограма плода або результат постнатального клінічного огляду були нормальними (●●●○).
- R 4.8. Ми рекомендуємо, щоб за відсутності серйозних серцево-судинних захворювань (гіпопластичного синдрому лівих відділів серця, комплексу Шона, коарктації аорти, двостулкового аортального клапана (ДАК), розширення аорти або серцевого шунту) під час початкового всебічного скринінгу проводити ТТЕ 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 у немовляти чи дитини без симптомів, які можуть бути пов'язані із серцево-судинним захворюванням, початкова магнітно-резонансна томографія (МРТ) серцево-судинної системи все одно рекомендується, але його можна відкласти, доки його не можна буде виконати без загальної анестезії (●●○○).
 - R 4.10. МРС слід виконувати додатково до або замість первинної скринінгової ехокардіографії всім підліткам і дорослим, у яких недавно діагностовано СТ. Візуалізація в ідеалі має бути завершена протягом 12 міс, а точний інтервал ґрунтується на первинних результатах ехокардіографії (якщо ехокардіографія була виконана першою), наявності додаткових чинників ризику та клінічному судженні (●●○○).
 - R 4.11. Комп'ютерна томографія (КТ) є розумною альтернативою, коли МРС не переноситься або недоступна. І КТ, і МРС мають передбачати оцінку грудної аорти за допомогою ЕКГ (●●○○).
 - R 4.12. Ми рекомендуємо, щоб особам із СТ, особливо з розширенням аорти або ДАК, рекомендували 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 (●●○○).
 - R 4.13. Особи із СТ потребують довічного спостереження за серцево-судинною системою з частотою, яка визначається 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 – шляхом розрахунку індексу висоти аорти (ІВА), індексу розміру аорти (ІРА), 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 (ІВА > 23 мм/м, ІРА > 2,3 см/м² 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 (ІВА > 25 мм/м; ІРА > 2,5 см/м² 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: ІВА ≥ 23 мм/м; ІРА > 2,3 см/м² або Z > 3,5), і гіпертензія, аортальна коарктація, ДАК або швидке збільшення діаметра аорти (> 3 мм/рік [1] або Z > 1) (●○○○).
 - R 4.17. Ми рекомендуємо щорічну оцінку артеріального тиску, бажано з використанням амбулаторного моніторингу артеріального тиску (АМАТ), і розпочати медикаментозну терапію, якщо гіпертонія підтверджена, для всіх осіб із СТ (●●○○).
 - 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: ІВА ≥ 20 мм/м; ІРА > 2,0 см/м² або Z > 2,5) (●●○○).
 - R 4.19. Ми пропонуємо розглянути можливість лікування β-блокатором, блокатором рецепторів ангіотензину або обома препаратами для осіб із СТ, які мають розширення аорти (вік < 15 років: Z ≥ 2,5; вік ≥ 15 років: ІВА ≥ 20 мм/м; ІРА > 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: ІВА < 20 мм/м; ІРА < 2,0 см/м² або Z < 2,5), ґрунтувалося на відповідних педіатричних або дорослих настановах щодо медичного лікування гіпертонії (●●○○).
 - R 4.21. Ми не рекомендуємо рутинного скринінгу на порушення зсідання крові до початку замісної терапії жіночими статевими гормонами (ЗГТ). Діагностика, спостереження та лікування порушень зсідання крові при СТ мають ґрунтуватися на відповідних педіатричних або дорослих клінічних рекомендаціях для загальної популяції (●○○○).
 - R 4.22. Ми рекомендуємо отримати первинний ліпідний профіль не пізніше віку початкового скринінгу, рекомендованого настановами для окремих країн, або під час переходу від педіатричної допомоги до допомоги підліткам дорослим та повторювати його кожних 3 роки. Діагностика та лікування гіперліпідемії при СТ має

- грунтуватися на відповідних педіатричних або дорослих клінічних рекомендаціях для загальної популяції (●●○○).
- 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 настановах для дітей або дорослих для загальної популяції (●●○○).
 - R 4.24. Ми рекомендуємо виконувати ЕКГ у стані спокою під час діагностики, щоб оцінити результати, що відповідають ішемічній хворобі серця, аритмії або аномалії провідності. Подальші ЕКГ слід отримувати та переглядати кардіологом через інтервали часу, які вважаються доцільними на підставі вихідних даних, основної ВВС та клінічного перебігу (●●●●).
 - R 4.25. Ми пропонуємо, враховуючи попереднє занепокоєння щодо подовження інтервалу QTc в осіб із СТ, щоразу, коли пацієнтові із СТ виконують ЕКГ, розраховувати інтервал QTc, в ідеалі використовуючи формулу Ходжеса. Проте нові дослідження показують, що подовження інтервалу QTc не є поширенішим в осіб із СТ порівняно із загальною популяцією, якщо визначити подовження інтервалу QTc як > 450 мс у дівчат (до 15 років) і > 460 мс у жінок, а також при використанні формули Ходжеса (●●○○).
 - R 4.26. Ми рекомендуємо, щоб стандартні рекомендації для загальної популяції застосовувалися до осіб із СТ, якщо подовження інтервалу QTc > 480 мс за формулою Ходжеса виявлено принаймні на двох серійних ЕКГ. За таких обставин слід отримати консультацію кардіолога, можливо, електрофізіолога (●●●○).
 - R 4.27. Ми рекомендуємо регулярні аеробні фізичні навантаження як частину здорового способу життя для всіх осіб із СТ (●○○○).
 - R 4.28. Ми рекомендуємо враховувати функцію аортального клапана, наявність будь-яких інших вроджених вад серця та гіпертензію при визначенні рекомендацій щодо занять спортом для осіб із СТ та розширенням аорти (●○○○).
 - R 4.29. Ми припускаємо, що для осіб із нормальним розміром аорти (вік < 15 років: $Z < 2,5$; вік ≥ 15 років: $IVA < 20$ мм/м; $IPA < 2,0$ см/м² 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: $IVA - 20-23$ мм/м; $IPA - 2,0-2,3$ см/м або $Z - 2,5-3,5$) участь у легких і помірних статичних та динамічних спортивних змаганнях може бути прийнятною, але слід уникати інтенсивних тренувань з обтяженням (●○○○).
 - R 4.31. Ми пропонуємо, щоб особам із помірно або сильно розширеною аортою (вік < 15 років: $Z > 3,5$; вік ≥ 15 років: $IVA > 23$ мм/м; $IPA > 2,3$ см/м² або $Z > 3,5$) рекомендували не брати участі у будь-яких спортивних змаганнях, інтенсивних тренуваннях з обтяженням або фізичних навантаженнях з ризиком контактної травми грудей (●○○○).
 - R 4.32. Ми рекомендуємо проводити візуалізацію серцево-судинної системи, в ідеалі МРС або КТ, принаймні один раз протягом 2 років перед запланованою вагітністю або допоміжними репродуктивними методами та повторювати її ближче до вагітності, якщо це рекомендує спеціаліст із серцево-судинних захворювань (●●○○).
 - R 4.33. За наявності розширення аорти ($IVA > 2$ мм/м; $IPA > 2,0$ см/м або $Z > 2,5$) або принаймні одного іншого чинника ризику розшарування (ДАК, коарктація аорти, гіпертензія, швидке збільшення діаметра аорти) ми рекомендуємо інформовану індивідуальну перинатальну серцево-судинну допомогу мультидисциплінарною групою, до складу якої в ідеалі мають входити спеціалісти із медицини матері та плода й кардіолога, що має досвід ведення жінок із СТ, бажано в центрі, який має досвід хірургії аорти та СТ (●○○○).
 - R 4.34. За наявності серйозного розширення аорти ($IVA > 25$ мм/м, $IPA > 2,5$ см/м² або $Z > 4$) і особливо за наявності інших чинників ризику розшарування аорти (попередня операція на аорті, попереднє розшарування аорти або швидке збільшення діаметра аорти (> 3 мм/рік), ДАК, гіпертонія або коарктація аорти) ми пропонуємо уникати допоміжних репродуктивних технологій або спонтанного зачаття (●○○○).
 - R 4.35. Ми рекомендуємо суворий контроль за артеріальним тиском 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 розширення аорти ($IVA < 20$ мм/м; $Z < 2,5$; $IPA < 2,0$ см/м² і відсутністю ДАК, коарктації аорти, гіпертензії або швидкого збільшення діаметра аорти), в ідеалі — на 20-му тижні вагітності (●●○○).
 - R 4.37. За наявності розширення аорти ($IVA > 20$ мм/м; $IPA > 2,0$ см/м² або $Z > 2,5$) або принаймні одного іншого чинника ризику (ДАК, коарктація аорти, гіпертензія, швидке збільшення діаметра аорти) ми пропонуємо виконувати ТТЕ принаймні один раз на 12 тиж під час вагітності або частіше залежно від індивідуальних особливостей. Розгляд додаткового візуалізаційного дослідження на початку третього триместру є доцільним і настійно рекомендується, якщо є

- будь-які тривожні зміни на ТТЕ під час другого триместру (●○○○).
- R 4.38. Ми рекомендуємо проводити МРС (без контрастної речовини) під час вагітності, якщо за даними ТТЕ є підозра на швидке розширення аорти. Якщо сегменти аорти, які раніше були розширені, неможливо адекватно візуалізувати або якщо є підозра на нове розширення, то для підтвердження слід використовувати МРС (●●○○).
 - R 4.39. Ми припускаємо, що швидке збільшення діаметра аорти (> 3 мм порівняно з візуалізацією до зачаття) є приводом для повторної оцінки ризику та обговорення в експертному центрі з міждисциплінарною командою для визначення потенційних модифікацій чинників ризику розшарування аорти в матері, пологів і післяпологового планування, зокрема для розгляду профілактичного протезування аорти (●○○○).
 - R 4.40. Ми рекомендуємо, щоб спосіб пологів 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 та особливо рекомендуються за наявності розширення аорти (ІВА > 20 мм/м; ІРА > 2,0 см/м² або Z > 2,5) або додаткових чинників ризику розшарування аорти (ДАК, коарктація аорти, гіпертензія, швидке збільшення діаметра аорти). Кесарів розтин є кращим способом для осіб із серйозним розширенням аорти (ІВА > 25 мм/м; ІРА > 2,5 см/м² або Z > 4) або анамнезом розшарування аорти (●○○○).
 - R 4.41. Ми рекомендуємо післяпологову візуалізацію серця та консультацію кардіолога через ризик розшарування аорти, що зберігається. Для осіб із серйозним розширенням аорти (ІВА > 25 мм/м; ІРА > 2,5 см/м² або Z > 4) або розшаруванням аорти в анамнезі перший візит після пологів має відбутися через 2–6 тиж 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 між спостереженнями (●○○○).
 - 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 та серцево-судинної системи з урахуванням можливості втручання до вагітності (●○○○).
 - R 4.43. Ми рекомендуємо особам із тяжким субаортальним або аортальним стенозом клапана або значним захворюванням клапана та зниженою серцевою функцією не вагітніти (●○○○).

5. Перехід від педіатричної допомоги до дорослої

- R 5.1. Ми рекомендуємо підліткам із СТ, починаючи з раннього підліткового віку, свідомий, визначений, індивідуальний план переходу від педіатричної допомоги до допомоги дорослим (●●○○).
- R 5.2. Ми пропонуємо проводити офіційну оцінку готовності до переходу в певні моменти часу для особи та/або опікуна, щоб визначити конкретні потреби та перешкоди для успішного переходу (●○○○).
- R 5.3. Ми пропонуємо, щоб оцінка та консультування з урахуванням розвитку систем органів були проведені до переходу до допомоги дорослим із передачею відповідних даних спеціалістам для дорослих (●●○○).
- R 5.4. Ми пропонуємо, щоб педіатричні медичні бригади передали осіб із СТ спеціалістам для дорослих, які мають досвід лікування супутніх захворювань СТ (●●○○).

6. Оцінка фертильності, моніторинг та консультування

- R 6.1. Ми рекомендуємо відповідно до психічного розвитку розкривати потенціал можливого зниження фертильності для осіб із СТ. Ми рекомендуємо повідомити, що ймовірність завагітніти пов'язана насамперед із наявністю клітинної лінії 46,XX і спонтанним менархе, а також про підвищений ризик ускладнень у матері та плода під час вагітності порівняно із загальною популяцією (●●●○).
- R 6.2. Ми рекомендуємо якнайшвидше після встановлення діагнозу консультувати дівчаток із СТ і батьків спеціалістом первинної медичної допомоги, педіатром-ендокринологом або гінекологом (залежно від обставин) щодо варіантів побудови сім'ї, таких як збереження фертильності, прийомна сім'я, усиновлення, сурогатне материнство, донорство яйцеклітин чи ембріонів або залишитися бездітною (●●○○).
- R 6.3. Ми рекомендуємо пропонувати направлення до фахівця з фертильності з досвідом лікування СТ усім особам із СТ (або їхнім батькам/опікунам), коли це відповідає розвитку, під час діагностики та періодично протягом певного часу (●●○○).
- 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 (●○○○).
- R 6.5. Ми рекомендуємо ретельний кардіологічний скринінг і відповідне консультування спеціалістів із центрів медицини матері та плода й кардіологів, які мають досвід ведення жінок із СТ, перед плануванням вагітності, особливо

якщо розглядається донорство ооцитів 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 з 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 менархе або особам, які недостатньо зрілі, щоб зрозуміти та пройти цю процедуру (●○○○).
- R 6.8. Ми рекомендуємо пропонувати всім особам із СТ, зокрема неповнолітнім, які не можуть самостійно приймати рішення, кріоконсервацію тканини яєчників лише в контексті дослідження, схваленого установою/комітетом з етики, або за схваленням комісії з клінічної етики (●○○○).
- R 6.9. Ми пропонуємо спільне прийняття рішень щодо збереження фертильності та лікування безпліддя для осіб із СТ (заява про належну практику).

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

- R 7.1. Ми рекомендуємо розродження плода з відомим або підозрюваним СТ у закладі, обладнаному для надання неонатального догляду (●○○○).
- R 7.2. Ми рекомендуємо провести всебічний медичний огляд дитини, приділивши особливу увагу стабільності тазостегнового суглоба й лімфедими, 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 перед випискою, що в немовляти еуглікемія. Ми пропонуємо підвищену 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 зі спільним оцінюванням та лікуванням спеціалістом первинної медичної допомоги та/або спеціалістами з урахуванням 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 (●○○○).
- R 7.6. Ми рекомендуємо комплексне офтальмологічне обстеження у віці від 6 до 12 міс або під час встановлення діагнозу, якщо дитина більшого віку (●●○○).
- R 7.7. Ми рекомендуємо подальші офтальмологічні огляди, якщо результати первинного обстеження відрізняються від нормальних або якщо виникають нові проблеми із зором чи оком (●●○○).
- R 7.8. Ми рекомендуємо проводити отоскопію для виявлення захворювань середнього вуха (випіт і холестеатома) щорочно в дитинстві та за наявності симптомів (●●○○).
- R 7.9. Ми рекомендуємо проводити скринінг слуху новонароджених, якщо він нормальний, — поведінкову аудіометричну оцінку відповідно до віку кожних 2–3 роки в дитинстві та підлітковому віці, починаючи з моменту розвитку (1–2 роки), 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 вирішення (●●○○).
- 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 зі 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 рівноваги й вестибулярного апарату в дорослих із сенсоневральною втратою слуху та направляти до відповідних спеціалістів для тестування вестибулярного апарату та компенсаторного навчання, якщо виявлено проблеми (●○○○).
- R 7.16. Ми рекомендуємо принаймні щорічний догляд за зубами від прорізування першого зуба протягом усього життя, приділяючи особливу увагу здоров'ю пародонту (●●●○).
- R 7.17. Ми пропонуємо ортодонтичну оцінку після прорізування постійних зубів для початкової консультації та попереднього лікування (●○○○).
- R 7.18. Ми пропонуємо проводити скринінг на обструктивні розлади дихання уві сні за допомогою збору анамнезу та/або валідованих інструментів протягом усього життя (●○○○).
- R 7.19. Ми рекомендуємо щорічну оцінку шкіри (●○○○).
- R 7.20. Ми рекомендуємо використання компресійного одягу, лімфатичний масаж і направлення до спеціалістів з лікування лімфедими при будь-якій ускладненій лімфедемі (●○○○).

- R 7.21. Ми рекомендуємо ультразвукове дослідження нирок під час діагностики для виявлення вроджених аномалій нирок і сечовивідних шляхів (●●●●).
- R 7.22. Ми рекомендуємо виконати лабораторне 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 (●●○○).
- R 7.23. Ми рекомендуємо пропаганду здорового способу життя, зокрема виконання фізичних вправ, щоб усунути модифіковані чинники ризику серцево-судинних захворювань (●●○○).
- R 7.24. Ми рекомендуємо проводити скринінг на діабет із вимірюванням глікованого гемоглобіну або глюкози натще кожних 1–2 роки, починаючи з 10–12 років або раніше після появи симптомів діабету (●●○○).
- R 7.25. Ми рекомендуємо оцінку діабетичних автоантитіл при діагностиці діабету в дівчат і жінок із СТ, щоб визначити тип діабету, оскільки в цій популяції важко диференціювати діабет 1 та 2 типу (●●●●).
- R 7.26. Ми рекомендуємо вимірювати рівень печінкових ферментів (принаймні аланінаміно-трансферази (АЛТ)) у дитинстві та кожних 1–2 роки, починаючи з 10 років, протягом усього життя. У дорослих слід також визначити вміст аспартатамінотрансферази (АСТ), γ -глутаміл-трансферази (ГГТ) і лужної фосфатази (ЛФ) (●●○○).
- R 7.27. Якщо рівень печінкових ферментів підвищений принаймні двічі порівняно з верхньою межею норми, ми рекомендуємо виконати повторну оцінку, оскільки коливання показників є звичайним явищем. Стійкі порушення функції печінки (ПФП) потребують подальшого обстеження та направлення до гастроентеролога (●●●●).
- R 7.28. Ми припускаємо, що у дорослих із ПФП оцінка фіброзу-4 (FIB-4) та/або еластографія печінки є корисними для оцінки тяжкості ураження печінки (●○○○).
- R 7.29. Ми рекомендуємо продовжувати ЗГТ за наявності ПФП (●●●●).
- R 7.30. Ми рекомендуємо проводити скринінг на целіакію шляхом вимірювання антитіл до тканинної трансглутамінази (TTG IgA із загальним IgA) у безсимптомних осіб, починаючи з 2 років, а потім кожних 2–5 років (●●○○).
- R 7.31. Ми рекомендуємо проводити скринінг на целіакію, якщо є шлунково-кишкові симптоми, поганий ріст, втрата маси тіла, остеопороз, зміни шкіри, анемія та/або інші симптоми в будь-якому віці (●●○○).
- R 7.32. Ми пропонуємо проведення загального аналізу крові для оцінки анемії кожних 1–2 роки в підлітків і дорослих (●●○○).
- R 7.33. Ми рекомендуємо, щоб усі пацієнти отримували консультації щодо здорового способу життя, зокрема щодо споживання кальцію та вітаміну D з їжею, фізичної активності, а також значення заміни естрогену для здоров'я кісток (●●○○).
- R 7.34. Ми рекомендуємо регулярний скринінг на дефіцит вітаміну D за концентрацією вітаміну D 25(OH) у сироватці крові у віці від 9 до 11 років і кожних 2–3 роки безперервно та лікування стандартними добавками вітаміну D за потреби (●●○○).
- R 7.35. Ми рекомендуємо проводити рентгеновську абсорбціометрію з подвійною енергією (DXA) після завершення росту, але до досягнення 21 року та кожних 5–10 років у дорослому віці (●●○○).
- R 7.36. Ми рекомендуємо використовувати серійне сканування DXA для моніторингу мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у жінок із високим ризиком (переломи, неадекватна гормональна заміна, целіакія та інші супутні захворювання) і після досягнення менопаузи або припинення терапії естрогенами (симулювання менопаузи) (●●○○).
- R 7.37. Ми рекомендуємо медичне обстеження для виявлення сколіозу під час встановлення діагнозу, а потім принаймні раз на рік до дозрівання скелета (●○○○).
- R 7.38. Ми пропонуємо провести скринінг ортопедичних аномалій (сколіоз, вальгусна щілина, деформація Маделунга), які у тяжких випадках можуть призвести до болю та поліпшитися після втручання (●○○○).
- R 7.39. Ми рекомендуємо дотримуватися загальноприйнятих рекомендацій щодо скринінгу населення для виявлення раку при СТ (●●●●).
- R 7.40. Ми рекомендуємо приймати індивідуальне рішення щодо гонадектомії/сальпінгоофректомії в дівчаток і жінок із СТ та матеріалом Y-хромосоми, ідентифікованим за допомогою стандартного каріотипування або аналізу FISH. Це також передбачає обговорення часу проведення процедури та оцінку ризику розвитку гонадобластоми/дисгерміноми та потенційної користі для функції гонад і фертильності (●●○○).
- R 7.41. Ми рекомендуємо проводити скринінг гіпотиреозу з вимірюванням ТТГ кожних 1–2 роки, починаючи з 2 років і продовжуючи до дорослого віку, а також при появі нових симптомів. Якщо рівень ТТГ підвищений, ми пропонуємо здати аналіз на антитіла до щитоподібної залози (●●○○).
- R 7.42. Ми рекомендуємо перевіряти симптоми інших аутоімунних захворювань, таких як дефіцит вітаміну B₁₂, целіакія, псоріаз, вітиліго та запальні захворювання кишечника (●○○○).
- R 7.43. Ми рекомендуємо виконувати наведені тут рекомендації щодо клінічної допомоги на

- індивідуальній основі з урахуванням чинників як на рівні пацієнта, так і на рівні системи (Заява про належну практику).
- R 7.44. Ми рекомендуємо всім особам із СТ отримувати допомогу від спеціалістів із генетики (та/або генетичного консультування), кардіології, ендокринології, репродуктивної медицини, аудіології/отоларингології, офтальмології, нейророзвитку та психічного здоров'я. За потреби слід залучати додаткових спеціалістів, таких як дерматолог, гастроентеролог, нефролог, ортопед, дієтолог, та логопедичну/трудова/фізичну терапію (●●●○).
 - R 7.45. Ми рекомендуємо, щоб дівчата та жінки із СТ відвідували спеціалізовані міждисциплінарні або багатопрофільні клініки, якщо вони доступні, для спостереження за станом здоров'я, окрім лікаря первинної медичної допомоги (●●○○).
 - R 7.46. Ми пропонуємо, щоб команда догляду за СТ надала ресурси для додаткової освіти, самозахисту та зв'язків з іншими постраждалими особами, наприклад, через організації підтримки та захисту пацієнтів із СТ (●●○○).
 - R 7.47. Ми пропонуємо доповнити медичну та/або психосоціальну допомогу телемедициною, якщо вона доступна та поліпшує доступ до спеціалістів пацієнтам із СТ (●○○○).

8. Нейрокогнітивна функція та її вплив на психічне здоров'я та благополуччя

- R 8.1. Ми рекомендуємо, щоб когнітивні/нейропсихологічні оцінки та поведінкові/соціальні/емоційні перевірки були інтегровані в догляд за особами із СТ протягом усього життя (●●●○).
- R 8.2. Ми рекомендуємо спостереження за загальними чинниками ризику, пов'язаними з хронічними захворюваннями, які можуть загрожувати благополуччю та якості життя (QoL) (Заява про некласифіковану належну практику).
- R 8.3. Ми рекомендуємо, щоб втручання, які ґрунтуються на доказах, для вирішення когнітивних або психосоціальних проблем у населення загалом були адаптовані для задоволення потреб дівчат/жінок із СТ (●●●○).
- R 8.4. Ми рекомендуємо, щоб «план підтримки» пацієнта був підготовлений фахівцями як інструмент для розширення можливостей пацієнтів та осіб, які за ними доглядають, з відстоюванням всієї необхідної підтримки поза межами медичного середовища (наприклад, у школі, в громаді) для досягнення оптимального освітнього та соціально-емоційного розвитку (Заява про належну практику без оцінки).
- R 8.5. Ми рекомендуємо консультації щодо СТ, які наголошують на особистому розумінні та значенні функцій, пов'язаних із СТ (Ungraded Good Practice Statement).
- R 8.6. Ми рекомендуємо, щоб дівчата та жінки із СТ отримували консультації щодо сексуального

здоров'я та сексуального благополуччя (Заява про належну практику без оцінки).

- R 8.7. Ми пропонуємо заохочувати пацієнтів із СТ і осіб, які за ними доглядають, спілкуватися з місцевими/регіональними/національними організаціями підтримки однолітків із СТ (●○○○).

Мета методичних рекомендацій

Ці рекомендації були розроблені, щоб гарантувати, що дівчата та жінки із СТ отримають оптимальну допомогу, що ґрунтується на фактичних даних, відповідає їхнім потребам і поліпшує їхнє здоров'я. «Клінічні практичні рекомендації щодо догляду за дівчатами та жінками із СТ» [1] було оновлено та доповнено темами, які раніше не розглядалися (зокрема партнерство в догляді та розширення прав і можливостей жінок із СТ). Ураховуються особисті характеристики, уподобання, культура, соціальні детермінанти здоров'я та цінності, а також наявність ресурсів у різних умовах. Рекомендації пропонуються для підтримки дівчат, жінок, сімей, які живуть із СТ, і медичних працівників для оптимізації діагностики, оцінки та лікування СТ.

ВСТУП

Синдром Тернера (СТ) трапляється з частотою 25–50 випадків на 100 тис. жінок. Він впливає на численні органи на всіх етапах життя, що потребує мультидисциплінарного підходу до лікування. Після публікації попередніх настанов отримано численні важливі досягнення [1–3], які охоплюють усі галузі, пов'язані з доглядом за дівчатами та жінками з СТ. У 2021 р. в Європі та Сполучених Штатах відбулися дослідницькі зустрічі, кульмінацією яких стала консенсусна зустріч в Орхусі (Данія) у червні 2023 р. До цього вісім груп обговорювали важливі напрями лікування СТ: 1) діагностика та генетика; 2) зріст; 3) статеве дозрівання та лікування естрогенами; 4) здоров'я серцево-судинної системи; 5) перехідний період; 6) оцінка фертильності, моніторинг і консультування; 7) спостереження за супутніми захворюваннями протягом життя; 8) нейрокогнітивні функції та наслідки СТ для психічного здоров'я та благополуччя. Кожна група зробила пропозиції щодо керівних принципів, які були ретельно обговорені всією групою. Ці чотири питання стосувалися ефективності та найбільш оптимального лікування низького зросту, безпліддя, гіпертонії та ЗГТ. Ці настанови були ініційовані та розроблені членами Європейського товариства ендокринологів (ESE) та Педіатричного ендокринологічного товариства (PES) у США з важливими внесками членів Європейського товариства репродукції людини та ембріології (ESHRE), Європейського товариства кардіологів, Американської кардіологічної асоціації (AHA), Ендокринологічного товариства, Європейського товариства дитячої ендокринології, Японського товариства

дитячої ендокринології, Австралійської педіатричної ендокринологічної групи, Латиноамериканського товариства дитячої ендокринології (SLEP), Арабського товариства дитячої ендокринології та діабету та Азіатсько-Тихоокеанського педіатричного ендокринологічного товариства.

Організації, що фінансують, мають визнати, що хоча СТ є відносно рідкісним захворюванням, воно має багатовпливний вплив і тому потребує диверсифікованих і посиленних зусиль для підтримки досліджень у наступні роки.

МЕТОДИ

Консенсусна робоча група з розробки настанови

Робота над цими настановами спонсорувалася переважно ESE, Європейським товариством педіатричної ендокринології, Європейською довідковою мережею з рідкісних ендокринних захворювань (Endo-ERN), ідентифікаційний номер проєкту 101084921, та Європейським Союзом у межах програми EU4H. Окремі внески центру Endo-ERN (RC) визнаються. Крім того, PES підтримала своїх делегатів на зустрічі, а додаткову підтримку отримано за рахунок гранту від Novo Nordisk і подарунка від Ascendis Pharma, а також від певних груп захисту СТ (Товариство підтримки СТ Великої Британії, Центр синдрому Тернера в Данії). Голови консенсусної робочої групи К.Х. Гравхольт і Ф.Ф. Бакелья були затверджені Клінічним комітетом ESE та PES відповідно. Іншими членами робочої та письменницької групи були: Н.Х. Андерсен (дорослий кардіолог), С. Крістін-Метр (дорослий ендокринолог), Ш. Девіс (дитячий ендокринолог), Е. Дуйнхауер (дорослий кардіолог), А. Гавлік (дитячий ендокринолог), Андреа Т.М. Герра (клінічний генетик), А. Гутмарк-Літл (педіатр-ендокринолог), К. Флейшер (гінеколог і фахівець із фертильності), Д. Хонг (дитячий психіатр), К.О. Кляйн (дитячий ендокринолог), С. Пракаш (дорослий кардіолог), Р. Канагатті Шанкар (дитячий ендокринолог), Д.Е. Сендберг (психолог), Т. Сі Джей Сас (дитячий ендокринолог), Е. Скаккебек (клінічний генетик), К. Стохгольм (дорослий ендокринолог) і Д.А. ван дер Велден (дитячий ендокринолог). Робоча група мала одне очне засідання (червень 2023 р., де були присутні всі учасники) та численні віртуальні зустрічі. Під час обговорення досягнуто консенсусу. Позиції меншості були враховані при обґрунтуванні рекомендацій. Деякі робочі групи включали членів спільноти адвокатів які працюють з пацієнтками з СТ. Ці особи надали цінну інформацію щодо нюансів. Усі учасники заповнили форми щодо конфлікту інтересів (Додаток S1).

Проєкт настанови було подано на зовнішню перевірку та для коментарів із/без схвалення професійними товариствами. Усі коментарі та пропо-

зиції були обговорені та належним чином реалізовані робочою/авторською групою. Відповіді на коментарі узагальнено в Додатку S2.

Цільова група

Цей документ розроблено для всіх постачальників медичних послуг особам із СТ, тобто як для спеціалістів первинної медичної допомоги (педіатрів, сімейних лікарів, спеціалістів із внутрішньої медицини), так і для вузьких спеціалістів, таких як спеціалісти-педіатри, генетики, ендокринологи, кардіологи, гінекологи, спеціалісти з фертильності, клінічні психологи та нейропсихологи.

Цілі

Загальна мета оновлених рекомендацій полягає в тому, щоб надати практичні клінічні рекомендації щодо лікування СТ з акцентом на щоденне лікування протягом усього життя. Ми також мали на меті вирішення проблем охорони здоров'я, які раніше не розглядалися.

Короткий опис методів, використаних для розробки настанови

Використовувані методи описані детальніше раніше [3]. У настановах використано GRADE як методологічну базу для чотирьох клінічних питань. Першим кроком було визначення цих питань з подальшим систематичним пошуком літератури. Після залучення відповідних статей ми: 1) оцінили середній ефект для конкретних результатів (за можливості); 2) оцінили якість доказів. Формальний синтез доказів проводили та оцінювали лише для цих питань.

Для запитань GRADE ми розглядали: 1) якість доказів; 2) баланс бажаних і небажаних результатів; 3) користь та переваги (уподобання пацієнтів, цілі щодо здоров'я, витрати, незручності в управлінні, доцільність впровадження тощо). Додаткові рекомендації, що ґрунтуються на передовій практиці, оцінені на основі експертної думки. Усі інші рекомендації отримані на основі консенсусу більшості членів робочої групи з розробки настанов, але якщо члени мали істотні розбіжності, це визнано в настановах. Для прозорості всі надані рекомендації супроводжуються текстом, в якому пояснюється, чому були зроблені конкретні рекомендації.

Рекомендації сформульовані як рекомендуємо (сильна рекомендація) і пропонуємо (слабка рекомендація). Якість доказів, що лежать в основі рекомендацій, класифіковано як дуже низька (●○○○), низька (●●○○), помірна (●●●○) і сильна (●●●●) [5]. Цей підхід також використано для всіх інших рекомендацій. Для «всіх інших класифікацій», офіційно не представлених для GRADE, рекомендації були запропоновані обраними членами робочої групи та прийняті іншими членами цієї робочої групи і як такі представляють належну клінічну практику, що ґрунтується на обмежених наявних доказах, але все

ще підтримується особами, які мають значний досвід лікування СТ.

Клінічні питання, визначення кінцевої точки та критерії прийнятності

Комісія з рекомендацій сформулювала чотири клінічних питання, для яких було проведено окремий систематичний пошук літератури та узагальнено наявні докази. Для кожного питання наведено критерії прийнятності, визначення кінцевої точки, стратегію пошуку та основні результати.

Який ефект лікування для стимуляції росту при СТ? (1-ше питання)

Низький зріст, наявний у більшості осіб із СТ, лікували гормоном росту (ГР) з оксандролоном (неароматизованим андрогеном) або без нього, головною метою терапії було збільшення зросту в дорослому віці. Ми систематично шукали рандомізовані клінічні дослідження, опубліковані після 1990 р., щодо ефектів ГР із/без додавання оксандролону. Розглянуто такі результати: зміна росту та зріст дорослого, якість життя, смертність, серцево-судинні побічні ефекти та маскулінізація (через лікування оксандролоном). Наступні дослідження не були прийнятними: нерандомізовані дослідження, дослідження, в яких не повідомляється про зріст, дослідження, у яких порівнювали лише різні дози одного препарату, і перехресні дослідження.

Яка ймовірність досягнення життєздатної вагітності після донорства ооцитів при СТ? (2-ге питання)

Синдром Тернера зазвичай супроводжується безпліддям унаслідок передчасної недостатності яєчників. Жінкам із СТ можна запропонувати донорство ооцитів, якщо вони бажають завагітніти. Ми шукали дослідження, в яких повідомлено про ймовірність живонародження або життєздатної вагітності після донорства ооцитів при СТ. Результатами, які вважалися важливими, були живонароджені діти, ризик викидня та ускладнення (наприклад, прееклампсія та розшарування аорти). Ми також шукали дослідження, в яких порівнювали ефективність досягнення життєздатної вагітності за допомогою різних протоколів донорства ооцитів.

Який вплив лікування артеріального тиску на клінічні результати при СТ? (3-тє запитання)

Синдром Тернера часто супроводжується гіпертензією, яка пов'язана з розширенням або розшаруванням аорти, частота яких підвищена при СТ. Деякі експерти пропонують суворіший контроль артеріального тиску в осіб із СТ. Тому було сформульовано два запитання: 1) За якого порогового значення артеріального тиску слід лікувати АГ при СТ? 2) Яке антигіпертензивне лікування є найефективнішим при СТ? Ми шукали дослідження, в яких порівнювали показники артеріального тиску

й методи лікування артеріального тиску. Серцево-судинні захворювання та смертність вважали кінцевими точками. Розглядали як рандомізовані, так і нерандомізовані дослідження. Когортні дослідження без контрольної групи та серії випадків не були прийнятними.

Який оптимальний підхід до замісної терапії естрогеном при СТ (4-те питання)

Синдром Тернера зазвичай супроводжується гіпергонадотропним гіпогонадізмом і первинною або вторинною аменореєю. Таким чином, більшість осіб із СТ потребуватимуть ЗГТ: спочатку для індукції статевого дозрівання, а потім — для підтримки вторинних статевих ознак, досягнення максимальної кісткової маси, нормалізації росту матки (для можливої вагітності пізніше). Тому було сформульовано питання: яка оптимальна ЗГТ, переважно під час підліткового та дорослого віку?

Опис пошуку та відбору літератури

У співпраці з навченим бібліотекарем розроблено стратегію пошуку для семи підгруп спеціально для залучення будь-яких досліджень, опублікованих після останньої наради з настанов у 2016 р. Пошук проводили в таких базах даних, як PubMed, Embase (OVID-версія) і COCHRANE Library. Кількість отриманих статей показано на блок-схемі (рис. S1)*. Відбір та вилучення статей проводили окремі підгрупи. Три з цих підгруп вирішили використати для цього процесу програмне забезпечення Covidence для систематичних оглядів (<https://www.covidence.org/>). Перехідна група також провела пошук літератури, опублікованої до 2016 р. Повний список розглянутої літератури доступний за запитом.

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ З ОБҐРУНТУВАННЯМ

1. Діагностика і генетика

1.1. Визначення та діагностика

- **R 1.1.** Ми рекомендуємо розглядати діагноз СТ в осіб із жіночим фенотипом із каріотипом, що містить одну X-хромосому за повної або часткової відсутності другої статевої хромосоми, що пов'язане з одним або кількома типовими клінічними виявами СТ (●●●●).
- **R 1.2.** Ми рекомендуємо не розглядати діагноз СТ в осіб з однією X-хромосою та делецією дистальніше Xq24 на іншій X-хромосомі, а також у жінок віком понад 50 років із мозаїцизмом 45,X (●●○○) менше ніж 5 %.
- **R 1.3.** Ми рекомендуємо, щоб нові загальні рекомендації щодо управління епідагномом

* 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 Endocrinol. 2024; 190(6):G53-G151. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvae050>.

Таблиця 1
Тип і частота каріотипів, асоційованих із СТ

Каріотип	Частота, %	Опис
45,X	40–50	Моносомія X
45,X/46,XX	15–25	Мозаїчність із 46,XX
45,X/47,XXX;45,X/46,XX/47,XXX	3	Мозаїчність із 47,XXX
45,X/46,XY	10–12	Мозаїчність із 46,XY
45,X/46,X,r(X)	Рідкісний	X-хромосома кільця
46,X,i(Xq); 46,X,idic(Xp)	15	Ізохромосома Xq. Ізодисцентрична Xp
46,XX,del(p11)		Проксимальна делеція Xp
Незбалансовані транслокації X-аутосом	Рідкісний	Різні варіанти

Таблиця 2
Каріотипи, не пов'язані із СТ

Каріотип	Опис
46,XX,del(p22.3)	Дистальна делеція Xp22.3 (синдром Лері–Вейля) (SHOX)
46,XX,del(q24)	Передчасна недостатність яєчників
46,X,idic(X)(q24)	Ізодисцентрична Xq24

застосовувалися до осіб із СТ із будь-яким каріотипом (●●●○).

- **R 1.4.** Ми рекомендуємо, щоб інструкції з нагляду також застосовувалися до осіб із мозаїцизмом 45,X/46,XY з неоднозначними або чоловічими зовнішніми статевими органами незалежно від статі виховання (●●●○).
- **R 1.5.** Ми рекомендуємо тестування на СТ у жінок з типовими ознаками СТ (●●●●).
- **R 1.6.** Під час тестування на СТ ми рекомендуємо врахувати щонайменше 30 метафаз під час аналізу хромосом як тест першої лінії. Коли потрібен результат швидкого тесту (наприклад, пренатальний, неонатальний), інші методи можна використовувати як тест першої лінії (наприклад, мікросіп, флуоресцентна гібридизація *in situ* (FISH), полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР)), з аналізом хромосом як підтверджувальним тестом другої лінії (●●●○).

1.1.1. Визначення

Синдром Тернера — це захворювання статевих хромосом, яке вражає фенотипових осіб жіночої статі, які мають одну непошкоджену X-хромосому за повної або часткової відсутності другої статевої хромосоми (табл. 1) у поєднанні з одним або кількома клінічними виявами [1]. Традиційне визначення СТ передбачає наявність таких фізичних особливостей, як характерний вигляд обличчя, перетинки на шиї та периферична лімфедема [5, 6]. Однак рекомендації [1] 2017 р. розширили клінічні вияви СТ, включивши такі ознаки, як затримка лінійного росту (низький зріст), недостатність яєчників (затримка статевого дозрівання), рання нейросенсонеуральна втрата слуху, характерні вроджені серцево-судинні, скелетні та ниркові

аномалії, особливий профіль нейророзвитку та інші стани із більшою поширеністю при СТ (зокрема гіпотиреоз і целиакія).

Як зазначено в рекомендаціях із СТ 2017, менші делеції X-хромосоми можуть спричинити виразні ознаки, які не включені у визначення СТ (табл. 2). Жінки з невеликими дистальними делеціями короткого плеча X-хромосоми (Xp22.33), де розташований ген *SHOX* (гомеобокс низького зросту), часто мають низький зріст та інші скелетні аномалії, пов'язані з делецією *SHOX* [7, 8], але, імовірно, не мають великого ризику серцевих аномалій, нейрокогнітивних проблем або недостатності яєчників [9]. Ті, у кого є делеція дистальніше Xq24, часто мають первинну або вторинну аменорею без низького зросту чи інших ознак СТ, і їх слід віднести до передчасної недостатності яєчників. Крім того, діагностику СТ не слід проводити в жінок віком понад 50 років із менше ніж 5 % 45,X-клітин за наявності симптомів, оскільки 45,X-мозаїцизм може розвинути в літніх жінок через вікову втрату однієї з X-хромосом [10]. У жінок віком до 50 років не було нижньої межі для 45,X, яка б визначала наявність СТ, хоча багато хто використовував 5 % [11, 12]. Крім того, не було визначено, чи існує «пороговий» відсоток 45,X, нижче за який нагляд не застосовується [13]. Особам із мозаїцизмом 45,X/46,XY, які не мають типових жіночих зовнішніх статевих органів, також не проводять діагностики, хоча ми рекомендуємо, щоб також застосовували для цих осіб рекомендації через подібний профіль супутньої патології (див. нижче).

1.1.2. Показання до обстеження

Деякі ознаки самі по собі спонукали б до хромосомного аналізу, зокрема кістозна гідрома плода або

Таблиця 3
**Показання до генетичного тестування
для діагностики СТ**

<i>Як єдина клінічна ознака:</i>
Кістозна гідрома плода або водянка, особливо у тяжкій формі
Незрозумілий низький зріст
Лівобічні вроджені вади серця (за винятком ДАК) ^a
Незрозуміла затримка статевого дозрівання/менархе, відсутність прогресування статевого дозрівання або вторинна аменорея
Безпліддя
Характерні фізичні особливості ^b
<i>Щонайменше два з наступного:</i>
Аномалія нирки (підкова, відсутність або гіпоплазія)
Деформація Маделунга
Нейропсихологічні та/або психіатричні проблеми
Множинні типові або меланоцитарні невуси
Диспластичні або гіперопуклі нігті
Інші вроджені вади серця ^c
Порушення слуху віком до 40 років разом із низьким зростом

Примітка. ^aКоарктація, стеноз аорти, аномалії мітрального клапана, синдром гіпоплазії лівих відділів серця; ^bскошені вниз зорові щілини, епікантальні складки, низько посажені аномальні перисті вушні раковини, мікрогнатія, вузьке піднебіння, коротка широка шия, перетинка на ший; ^cчасткове аномальне легенево венозне повернення/з'єднання, секундарний дефект міжпередсердної перегородки, дефекти міжшлуночкової перегородки м'язові або мембранні.

водянка плода, незрозумілий низький зріст, лівобічні ВВС (за винятком ДАК), незрозуміла затримка статевого дозрівання/менархе, відсутність прогресування статевого дозрівання або вторинна аменорея, характерні риси обличчя, фізичні риси та безпліддя (табл. 3). Поєднання інших ознак (принаймні двох) також є показанням до тестування. До них належать рання сенсоневральна втрата слуху разом із низьким зростом, деформація Маделунга, аномалії нирок, нейрокогнітивні проблеми та/або психіатричні проблеми, множинні типові та/або меланоцитарні невуси, диспластичні або гіпервипуклі нігті та інші вроджені вади серця (зокрема ДАК) [3, 14–17].

1.1.3. Діагностична стратегія

Каріотипування є золотим стандартом діагностики СТ. Ми рекомендуємо враховувати принаймні 30 метафаз під час аналізу хромосом як тесту першої лінії, який може виявити близько 10 % мозаїцизму з 95 % довірчим інтервалом відповідно до настанови лабораторії АСМГ (Американського коледжу медичної генетики та геноміки) 2010 р. [18] та Європейських рекомендацій щодо конституційного цитогеномічного аналізу (2019) [19]. ССТ також можна діагностувати за допомогою новітніх методів, таких як мікрочипи та секвенування екзомів і геномів. Мікрочип може забезпечити кращу роздільну здатність порівняно з каріоти-

пуванням, але має обмеження у виявленні низького рівня мозаїцизму 45,X (< 10 %, хоча дослідження показують виявлення лише на рівні 5 %) [20] та інтерпретації структурних варіантів (тобто мозаїчної ізоцентричної Хр-хромосоми). Секвенування екзома/генома має потенціал для виявлення мозаїцизму на рівні 5 % і здатність виявляти менший матеріал Y-хромосоми, оскільки в сучасних методах використовують SRY або центромерні маркери.

1.1.4. Аналіз каріотипу-фенотипу

Синдром Тернера пов'язаний із значною фенотиповою варіабельністю — від індивідів із класичними рисами до індивідів без очевидних рис. Ця клінічна неоднорідність становить діагностичну проблему для клініцистів. Порівняльні дослідження каріотипу-фенотипу при СТ ускладнюються відносно невеликими когортами, відмінностями у віці пацієнтів, варіабельністю у визначенні клінічних ознак і загальною невизначеністю щодо ступеня мозаїцизму в різних тканинах [1]. Висунуто гіпотезу, що всі особи із СТ із каріотипом 45,X, які вижили до народження, повинні мати певний ступінь загадкового мозаїцизму для нормальної клітинної лінії в організмі, хоча переконливих доказів цього немає [21–24]. Хоча фенотипова гетерогенність існує також у різних підгрупах каріотипу, виявлено деякі загальні асоціації каріотип-фенотип.

- Загалом особи із СТ і каріотипом 45,X мають значно вищу частоту супутніх захворювань та вищу смертність порівняно з особами з іншими каріотипами СТ [25–29].
- Загалом особи із СТ і мозаїчним каріотипом 45,X/46,XX мають м'якший фенотип. Лівобічні ВВС, ожиріння та гіпертензія трапляються рідше, вік менархе майже нормальний, пацієнти частіше мають спонтанну менархе та вагітність порівняно з особами із СТ і 45,X [26, 30].
- Загалом особи із СТ і каріотипом 45,X/47,XXX мають м'якший зовнішній та серцево-судинний фенотип порівняно з 45,X, але порушення нервового розвитку та сфери психічного здоров'я залишаються проблемою [31].
- Загалом особи із СТ та ізохромосоєю Хq мають проміжний фенотип щодо лівобічних вроджених вад серця та спонтанного менархе, а також, імовірно, меншу частоту коарктації аорти [26, 30].
- Особи із СТ та 45,X/46,XY, імовірно, мають найнижчу частоту аутоімунних захворювань щитоподібної залози та тяжких втрат слуху й низьку частоту коарктації аорти [26].
- Індивіди із СТ і кільцевою Х-хромосоєю без функціональної втрати Х1ST, імовірно, мають підвищений ризик метаболічного синдрому порівняно з особами із СТ і 45,X, але найнижчий ризик ДАК [26]. В осіб із СТ і кільцевою Х-хромосоєю та функціональною втратою Х1ST може спостерігатися тяжкий когнітивний фенотип.

1.1.4.1. 45,X/46,XY мозаїчність із неоднозначними або чоловічими зовнішніми статевими органами. Хоча кілька високоякісних досліджень і оглядів [32–36] були доступні на конференції в Цинциннаті 2016 р., вони не стосувалися лікування осіб із 45,X/46,XY з атиповими жіночими чи чоловічими зовнішніми статевими органами. 45,X/46,XY-мозаїцизм та його варіанти (45,X/47,XXY, структурні аномалії Y-хромосоми) мають поширеність 3–15 випадків на 100 тис. новонароджених [37, 38], за новішими даними – 5,6 випадку на 100 тис. живонароджених немовлят чоловічої статі та 2,1 на 100 тис. живонароджених фенотипово немовлят жіночої статі. Діагностику найчастіше проводять до середнього віку 29 років (чоловіки) та 13 років (жінки) [39]. Ці каріотиби пов'язані з різними фенотипами, що супроводжується підвищеною захворюваністю [40] та смертністю [39]. У більшості випадків, які можуть залишатися недиагностованими, є двосторонні яєчка та чоловічий фенотип. Також можуть існувати двобічні стрикові статеві залози та жіночий фенотип, що призводить до діагнозу СТ, або стрикові гонади з контралатеральним яєчком, або двобічно розташовані яєчка, пов'язані з атиповими геніталіями [41]. В останньому випадку пацієнтів класифікують як пацієнтів зі змішаною дисгенезією гонад [42]. Незалежно від гонадного та генітального фенотипу наявність клітинної лінії 45,X може бути пов'язана з низьким зростом і аномаліями, які зазвичай спостерігаються при СТ, зокрема серцево-судинні, ниркові та автоімунні захворювання (табл. S1–S4)*. Проте дослідження показали, що люди з мозаїцизмом 45,X/46,XY і неоднозначними або чоловічими статевими органами рідше отримують відповідні консультації та оцінки, що свідчить про відмінності в клінічній практиці [43, 44]. Крім того, коли ця форма мозаїцизму пов'язана з неоднозначністю геніталій, існують питання щодо визначення статі, хірургічних процедур, ризику новоутворень статевих залоз, статевого дозрівання, гормональної заміни та фертильності, які вивчали в межах DSD [42] та які виходять за межі цієї настанови.

1.2. Пренатальна діагностика

- **R 1.7.** Ми рекомендуємо проводити ехокардіографію плода в разі пренатальної діагностики СТ (●●●○).
- **R 1.8.** Ми рекомендуємо, щоб пренатальний діагноз СТ підтверджувався постнатальним каріотипуванням крові (●●●●).

Доступність скринінгу на СТ і методи скринінгу відрізняються в різних країнах. Синдром Тернера можна запідозрити пренатально за допомогою аномального ультразвукового дослідження

як вторинний результат аномального комбінованого скринінгу в першому триместрі з низьким рівнем протеїну А в плазмі, пов'язаного із вагітністю (PAPP-A), підвищеною товщиною потиличної прозорості, аномальним кровотоком у венозній протоці або високим ризиком НПТ для СТ. Діагноз СТ може бути підтверджений пренатально шляхом біопсії хоріону, амніоцентезу або кордоцентезу. Якщо батьки відмовляються від інвазивного тестування, діагноз слід підтвердити постнатально за допомогою крові новонародженого. Незалежно від процедури тесту (пренатальний або постнатальний), якщо отримано конкретний результат, підозрілий на СТ, генетичне консультування генетика, генетичного консультанта або педіатра-ендокринолога має бути запропоновано.

Незважаючи на те, що плід із СТ може не виявляти аномалій під час пренатальної візуалізації, ультразвукове дослідження (УЗД) відіграє важливу роль у пренатальній діагностиці СТ. Аномалії можуть бути наявні вже в першому триместрі та можуть регресувати зі збільшенням терміну вагітності [45]. У першому триместрі помітне збільшення товщини потиличної прозорості (особливо у випадках асоційованих серцевих аномалій) є поширеним явищем у плодів із СТ, але також спостерігається при інших генетичних станах, особливо при синдромах хромосомних аномалій і PAPP-A-патіях, або при структурних аномаліях плода [46–50]. Однак наявність явної кістозної гігроми підвищує вірогідність діагностики СТ [46, 51]. Іншими результатами УЗД, що вказують на СТ, є лівобічні серцеві аномалії, часткове аномальне легеневе венозне повернення/з'єднання та ліва верхня порожниста вена, що персистує, аномалії нирок, невелике омфалоцеле, коротка стегнова кістка та затримка росту плода [45, 50–54]. Залежно від каріотипу СТ плода аномалії серця описані в 7,8–72,0 % пренатальних випадків [50–53]. Через таку високу поширеність ехокардіограму плода слід проводити своєчасно після пренатальної діагностики СТ. Хоча немозаїчні плоди 45,X із виразною кістозною гігромою та/або водяною плоду часто призводять до викидня, ці результати також сумісні з пологами життєздатного новонародженого [55]. За відсутності ультразвукових аномалій очікується, що плоди з мозаїчною СТ, діагностованою пренатально як випадкова знахідка, матимуть м'якший фенотип, ніж плоди з мозаїчною СТ, діагностованою постнатально [56–58]. Аномальні результати пренатального скринінгу сироватки крові (PAPP-A як частина комбінованого скринінгу в першому триместрі, потрійний або чотириразовий тест), навіть якщо вони не призначені спеціально для скринінгу на СТ, також можуть свідчити про цей стан [59, 60]. Однак результати цих тестів можуть бути нормальними разом із нормальною товщиною потиличної прозорості [59]. Близько 42 % плодів із СТ виявляють пренатально за допомогою скринінгу в першому триместрі [59].

* 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 Endocrinol. 2024; 190(6):G53-G151. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvae050>.

1.2.1. Неінвазивне пренатальне тестування

- **R 1.9.** Ми рекомендуємо, щоб у разі залучення статеві хромосоми до НІПТ консультування передбачало інформацію про клінічну валідність/ефективність (●●●○).
- **R 1.10.** Якщо НІПТ вказує на високий ризик СТ, ми рекомендуємо пройти ретельне недирективне генетичне консультування (прийняття інформованого рішення) (●●●○).
- **R 1.11.** Якщо НІПТ вказує на високий ризик СТ, ми рекомендуємо виконати детальне УЗД і запропонувати інвазивне діагностичне тестування (●●●○).
- **R 1.12.** У разі високого ризику результату НІПТ для СТ і нормального результату УЗД плода, коли інвазивне діагностичне тестування не проводиться або показує нормальний результат, ми рекомендуємо запропонувати вагітній жінці каріотипування для виявлення анеуплоїдії статевих хромосом матері (●●●○).

Неінвазивне пренатальне тестування нині є першим пренатальним скринінговим тестом на СТ та інші аномалії статевих хромосом. Це потенційно збільшить кількість випадків СТ, випадково діагностованих внутрішньоутробно. Недавній метааналіз показав, що для СТ чутливість становить 98,8 %, специфічність — 99,4 % [61], тоді як позитивне прогнозоване значення (ППЗ) варіює в широких межах (9,0–85,2 %, у середньому — 25,4 %). Однак коли результати УЗД відрізняються від нормальних, ППЗ може перевищувати 85 %. Позитивне прогнозоване значення для СТ зазвичай нижче, ніж для інших варіантів анеуплоїдії статевих хромосом (АСХ), через такі чинники, як обмежений плацентарний мозаїцизм, материнський конституційний або соматичний мозаїцизм і зникнення близнюка [62, 63]. Професійні медичні товариства або організації надали рекомендації щодо використання НІПТ (табл. S5)*, зокрема ACMG, який недавно рекомендував проводити скринінг аномалій статевих хромосом для пацієнтів з одноплідною вагітністю [64]. Проте всі товариства наголошують на важливості кваліфікованого консультування до та після тестування та визнають складність пренатального консультування (табл. S5)**.

Важливими чинниками, характерними для НІПТ у разі СТ, є обмежена валідність/продуктивність тесту та можливість випадкового виявлення аномалії статевих хромосом матері. Емоційний стрес батьків може бути наслідком хибнопозитивного результату, а також обмеженої прогнозованості постнатального фенотипу [65]. Велика кількість хибнопозитивних результатів призводить до небажаного збільшення інвазивного тестування [66].

Неінвазивне пренатальне тестування завжди слід пропонувати в поєднанні з детальним ультразвуковим скануванням [66, 67]. У разі аномалій розвитку плода або збільшення товщини коміркової зони слід запропонувати діагностичні генетичні тести, а питання щодо НІПТ розглядати лише після детального консультування або на вимогу батьків [68].

Під час консультування слід наголошувати, що НІПТ є скринінговим, а не діагностичним тестом. Коли СТ підозрюється через циркулюючу вільну ДНК, можливими інтерпретаціями є обмежений плацентарний мозаїцизм, СТ у плода або матері [69–71] та загибель близнюка плода з СТ. Додаткове діагностичне генетичне тестування слід запропонувати після детального генетичного консультування. Воно може передбачати біопсію ворсинок хоріону в разі аномалії розвитку плода та раннього НІПТ або амніоцентез у разі нормального результату УЗД і каріотипу матері [62, 63, 66, 72, 73]. Оскільки конституційний каріотип осіб із пренатально діагностованим СТ є невизначеним, особливо в пацієнтів із мозаїцизмом, показане постнатальне підтвердження за допомогою стандартного хромосомного аналізу зразка периферичної крові незалежно від пренатальної констатації.

1.2.2. Доїмплантаційне генетичне тестування

- **R 1.13.** Ми рекомендуємо пропонувати доїмплантаційне тестування особам із СТ, які хочуть використовувати власні ооцити для вагітності. Особам із СТ із мозаїцизмом (45,X/46,XX), які спонтанно завагітніли, слід запропонувати пренатальну діагностику (●●●○).

Доїмплантаційне генетичне тестування нині пропонують жінкам із повторюваною втратою вагітності або повторюваною невдачею імплантації після процедур запліднення *in vitro*, хоча клінічна користь є постійною темою для обговорення [74, 75]. Доїмплантаційне генетичне тестування може бути запропоновано у разі, якщо жінки із СТ бажають мати дітей [76]. Однак необхідною умовою для доїмплантаційного генетичного тестування є достатній резерв яєчників для отримання достатньої кількості ембріонів для тестування.

1.2.3. Пренатальна діагностика СТ і генетичне консультування

Коли СТ діагностовано пренатально, прийняття рішення про продовження вагітності може бути складним, і дуже важливо, щоб батькам була надана найкраща доступна інформація. Лікарі та генетичні консультанти, які беруть участь у консультуванні до та після діагностики, мають бути поінформовані про прогноз, ускладнення та якість життя (QoL) осіб із СТ, а також про останні досягнення в лікуванні [77, 78]. Участь лікаря з досвідом тривалого спостереження за особами з СТ у визначенні лікування супутніх захворювань у перспективі є бажаною. Слід обговорити варіа-

* 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 Endocrinol*. 2024; 190(6):G53-G151. <https://doi.org/10.1093/ajendo/lvae050>.

** Там само.

бельність клінічних ознак СТ навіть у межах певного генотипу. Обговорення має стосуватися певних знахідок у плода, оскільки рішення про припинення вагітності часто залежить від наявності та тяжкості аномального фенотипу [53, 79]. Обговорення з групами підтримки, родинами дівчат і жінок із СТ може бути дуже корисним. Це часто досягається шляхом контакту з організаціями з підтримки осіб із СТ.

1.2.4. Рішення про переривання вагітності

Законодавство щодо переривання вагітності значно відрізняється в різних країнах. Повідомлено про відсутність консенсусу серед експертів із фетальної медицини щодо вибору переривання для осіб із СТ [80], що свідчить про існування етичних і культурних відмінностей. У країнах, де дозволено переривання вагітності, рівень переривання вагітності після пренатальної діагностики СТ становить від 15,4 до 100,0 % [59, 81, 82]. Установлено, що кілька чинників впливають на рішення майбутніх батьків про продовження або переривання вагітності з плодом із СТ: аномалії при УЗД плода, випадкові знахідки, наявність або відсутність мозаїцизму, термін вагітності на момент установлення діагнозу, вік батьків, кількість попередніх дітей, можливість безпліддя, страх/занепокоєння батьків, соціально-економічний статус, етнічна та релігійна приналежність батьків, генетична експертиза, спосіб пологів та пояснення результатів [81, 83, 84], що свідчить про важливість збалансованого та комплексного недирективного консультування.

1.3. Постнатальна діагностика

• **R 1.14.** Ми рекомендуємо скринінг Y-хромосомного матеріалу за допомогою ПЛР або іншого молекулярного методу в осіб із СТ із каріотипом 45,X та ознаками вірилізації (●●○○).

Особам з підозрою на СТ повинен бути проведений стандартний 30-метафазний аналіз каріотипу як тест першої лінії (див. R.1.6 і п. 1.1.3 Діагностична стратегія). У випадках, коли результат аналізу хромосом є нормальним і є підозра на мозаїцизм, необхідно проаналізувати додаткові метафази. Зазвичай каріотипування проводять на зразку периферичної крові. Однак якщо каріотип крові виявляє 46,XX, але існує підозра щодо СТ на підставі фенотипу, то показано каріотипування або аналіз FISH іншої тканини (наприклад, шкіри, букального епітелію, сечі).

Якщо потрібен результат швидкого постнатального тесту (наприклад, для новонароджених), інші методи, крім стандартного каріотипування, можна використовувати як тест першої лінії (наприклад, мікрочіп, FISH, ПЛР) з аналізом хромосом як підтверджувальним тестом другої лінії (див. R.1.6 і п. 1.1.3 Діагностична стратегія).

У 10–12 % осіб із СТ нормальна або структурно аномальна Y-хромосома може бути виявлена за допомогою каріотипування, FISH із використанням

Y-хромосомних зондів, ПЛР із Y-специфічними зондами або порівняльної геномної гібридизації (array-CGH). Аномальна Y-хромосома спочатку може бути описана як маркерна хромосома і потребувати додаткового аналізу. Щодо виявлення Y-матеріалу ПЛР чутливіша, ніж FISH, тому її слід проводити в осіб із СТ із каріотипом 45,X та ознаками вірилізації. Пошук матеріалу Y-хромосоми в усіх осіб із каріотипом 45,X не рекомендований [1].

1.3.1. Неонатальний скринінг

• **R 1.15.** Ми пропонуємо розглянути етичні питання, фенотипову варіативність, методологічні обмеження та можливість відповідного генетичного консультування до прийняття платформ скринінгу новонароджених, які ідентифікують СТ (●○○○).

Хоча існує тенденція до ранньої діагностики, пропущена та пізня діагностика СТ залишається проблемою. Незважаючи на широке використання НПТ, воно не передбачає рутинного скринінгу на аномалії статевих хромосом, що потребує постнатального розпізнавання та тестування. Якщо дівчаток із СТ не виявляють у дитинстві за такими характерними ознаками, як лімфедема та перетинка на шії, то діагноз часто встановлюють набагато пізніше після затримки росту, іноді залишається невеликий або зовсім відсутній потенціал росту [28, 85–88]. Загалом що пізніше розпочато терапію ГР, то більший дефіцит росту та нижча ймовірність нормального зросту в дорослому віці. Це також може затримати початок терапії для пубертатного розвитку відповідно до віку. Рання діагностика може поліпшити якість життя, оскільки дає змогу своєчасно провести скринінг і втручання при таких ускладненнях, як косоокість, втрата слуху, ниркові та серцеві аномалії, гіпотиреоз, целиакія, порушення нервового розвитку та проблеми із психічним здоров'ям. Це також може сприяти поліпшенню фертильності в деяких осіб із СТ, бо дає змогу провести ранній збір ооцитів або тканини яєчників до того, як буде втрачено занадто багато фолікулів. Потрібне інформування щодо розладу через навчання та/або скринінг населення, щоб провести ранню діагностику.

Бажано, щоб програми скринінгу новонароджених охоплювали і СТ. Хоча каріотипування є золотим стандартом для діагностики СТ, воно має значні обмеження як інструмент скринінгу, оскільки потребує спеціалізованого персоналу, тривалого часу для обробки даних та великих витрат. Як альтернативу запропоновано кілька молекулярних методів неонатального скринінгу СТ, найперспективнішими з яких є піросеквенування та ПЛР у реальному часі [89]. Згідно з недавнім дослідженням, ПЛР-тестування в реальному часі для виявлення СТ коштує 15 доларів США за тест. За допомогою ПЛР генів *ASS* і *MAGEH1* виявлено всіх пацієнтів із СТ, крім одного (хоча було протестова-

но лише 10 пацієнтів із мозаїцизмом). Чутливість виявлення — 95 %. Лише 0,6 % новонароджених потребували проведення каріотипування [90]. Згодом була оцінена ПЛР зі зворотною транскрипцією (RT-PCR) комбінації генів *SHOX*, *SRY* та *VAMP7* [91–93]. Чутливість і специфічність для виявлення гена *SRY* становила 100 %, при цьому гени *SHOX* і *VAMP* були важливими для виявлення структурних аномалій, а *SRY* — для виявлення каріотипів із матеріалом Y [91]. Методика була визначена як високонадійна для всіх аномалій статевих хромосом [93]. Також показано, що секвенування цілого екзома точно діагностує СТ, зокрема випадки з низьким рівнем мозаїцизму, ізохромосомою Xq і можливим матеріалом Y [94]. Якщо пропонується молекулярний скринінг на СТ, то позитивні результати потребують пренатального або постнатального підтвердження за допомогою каріотипування. Як і при інших розладах, діагностованих під час скринінгу новонароджених, надзвичайно важливо мати розвинену інфраструктуру для подальшого спостереження, лікування та підтримки новонароджених із діагнозом СТ. Потенційним недоліком скринінгу є ймовірність того, що деякі дівчата, в яких виявлено СТ, матимуть легкі або зовсім відсутні ознаки СТ і незначні клінічні наслідки або їх взагалі не буде. Це може призвести до непотрібної стигматизації або занепокоєння. Під час скринінгу на СТ також можуть бути діагностовані інші аномалії статевих хромосом, наприклад, синдром Клайнфельтера (якщо тестують фенотипових осіб чоловічої та жіночої статі), які також потребують відповідного спостереження.

У Сполучених Штатах внесення захворювання до Рекомендованої уніфікованої комісії скринінгу новонароджених потребує впевненості в тому, що скринінг цільового захворювання сприятиме значній користі, що скринінг має ефективність від високої до помірної і що більшість державних програм скринінгу зможуть впровадити скринінг протягом 3 років [95]. Необхідно провести дослідження, щоб оцінити переваги скринінгу новонароджених на СТ. Також слід визначити оптимальні молекулярні методи діагностики. Ми дійшли висновку, що перед тим, як розглядати можливість проведення скринінгу новонароджених на СТ, потрібні додаткові вдосконалення методології та систем.

1.3.2. Удосконалення постнатальної діагностики

Поліпшення діагностики буде можливим тоді, коли педіатри та сімейні лікарі-педіатри будуть обізнанішими про СТ як діагноз. Після опублікування рекомендацій щодо СТ 2007 р. [1], зокрема щодо оптимізації скринінгу на СТ, середній вік установлення діагнозу залишається великим [96, 97]. Рекомендації СТ 2017 р. були розроблені для педіатричної аудиторії. Зосередження уваги на педіатрах загального профілю, а також на неонатологах може скоротити час до встановлення діагно-

зу. Крім того, консультування отоларингологів для підвищення обізнаності про дисморфічні ознаки зовнішнього вуха та збільшення поширеності порушень слуху внаслідок як кондуктивної, так і сенсоневральної втрати слуху при СТ також дасть змогу встановити ранній діагноз. З огляду на те, що найпоширенішим показанням для діагностики в дітей є низький зріст [96], настанова щодо порушень росту для лікарів первинної медичної допомоги може бути корисною, як зазначено в недавній публікації нідерландських учених [98]. Необхідно з'ясувати, чи дасть змогу автоматизований популяційний скринінг раніше виявити характерні для СТ порушення росту. Крім того, СТ можна розпізнати в період новонародженості за ознаками лімфедемії/шийної перетинки, аномалій серця та нирок. Важливо, щоб вони були виявлені, а хромосомне тестування було негайно призначено, щоб забезпечити відповідний медичний моніторинг і подальше спостереження.

У країнах з обмеженими ресурсами технологія аналізу обличчя довела ефективність щодо діагностики СТ. Учені [99] використовували модель DeepGestalt [100], щоб відрізнити СТ від здорової контрольної групи та контрольної групи із синдромом Нунан у різних популяціях.

Клінічне розпізнавання ознак і симптомів є традиційним методом діагностики рідкісних захворювань, але клініцисти часто пропускають діагнози, наприклад СТ. Потенційним вирішенням проблеми є використання даних із записів пацієнтів для виявлення недіагностованих осіб із СТ. В одному дослідженні [101] використано певний алгоритм для аналізу електронних медичних записів з метою пошуку дівчат із СТ, в яких спочатку був діагностований ідіопатичний низький зріст. Алгоритм дав змогу виявити, що в 6 % дівчат із доступними даними мікрочипів був недавно діагностований СТ і що лише 62 % дівчат з ідіопатичним низьким зростом коли-небудь проводили каріотипування. Додатково до пошуку в електронних медичних картах за допомогою алгоритмів пошук за допомогою глибокого навчання/штучного інтелекту ефективно виявляє пацієнтів із генетичними захворюваннями, які ще не діагностовані [102].

1.3.3. Переконавання урядів збільшити діагностичні заходи

Багато дітей у світі отримують медичну допомогу за програмами, що фінансуються урядом. Вони часто не забезпечують покриття генетичного тестування. Анекдотичні дані та наш практичний досвід свідчать про важливість ранньої діагностики й моніторингу для запобігання таким ускладненням, як серцеві події та втрата слуху. Однак додаткові дослідження, які дадуть змогу отримати дані для підтвердження цих переваг, мають вирішальне значення для отримання державної підтримки діагностичного тестування.

1.4. Нові розробки в геноміці

Протягом останнього десятиліття нові методи та підходи до розуміння геномної природи СТ стають доступними, що сприяло розширенню та уточненню даних геноміки. Установлено, що тонкі зміни в геномі, транскриптомі та протеомі відбуваються узгоджено, тоді як раніше вважали, що існує одна модель гена, яка пояснює всі специфічні фенотипові ознаки. Крім того, проводять дослідження асоціацій генів і фармакогенетичні дослідження для виявлення генетичних варіантів, пов'язаних із певними фенотиповими ознаками та відповіддю на лікування. У цьому розділі ми висвітлимо останні досягнення в геноміці.

1.4.1. Метилом, транскриптом і протеом у пацієнтів з СТ

Хоча наразі немає доказів на підтримку проведення аналізу метилювання та транскрипції пацієнтів з СТ у рамках клінічного лікування, ці дослідження є інформативними для розуміння біології СТ та його фенотипів.

Існують докази унікального та тканиноспецифічного загальногеномного метилювання та транскрипційного ландшафту при СТ, що поширюється як на Х-хромосому, так і на аутосоми [103–109]. Загалом при СТ спостерігається загальне гіпометилювання та зниження експресії генів у всіх тканинах [103], і інтегративний аналіз метиломи та транскриптами продемонстрував кілька генів з додатковим шаблоном, які диференційовано метилювані, так і диференційовано експресуються [103]. Також є докази того, що чутливі до дози статевих хромосом гени на Х-хромосомі регулюють певні мережі аутосомних генів, що вказує на організовану регуляторну генну мережу генів на Х-хромосомі та аутосомах [107, 110]. *ZFX* і *KDM6A* були виділені як можливі ключові регулятори в цих мережах [103, 107, 110], а також *AKAP17A*, *CD99*, *DHRXS*, *EIF2S3*, *GTPBP6*, *JPX*, *PP2R3B*, *PUDP*, *SLC25A6*, *TSIX*, *XIST*, *ZBED1*, *BDNF* [103, 110]. Аналіз збагачення диференціально експресованих генів виявив збільшення умов, пов'язаних з фенотипом, що спостерігаються при СТ (наприклад, імунна система, коагуляція, отологічні розлади, захворювання печінки, диференціація кісток, метаболізм глюкози, розвиток статевих залоз і нервової системи) [103, 104, 111, 112], підкреслюючи участь цих геномних змін у фенотипі СТ. Було запропоновано кілька генів-кандидатів для різних фенотипових ознак [103, 106, 112–115], але переконливі докази все ще відсутні, за винятком *SHOX* гена, який, як відомо, пов'язаний із низькорослістю при СТ [116].

При СТ було виявлено, що експресія некодуючої рибонуклеїнової кислоти (РНК), включаючи мікро-РНК, кільцеві РНК і довгі некодуючі РНК, порушена при СТ [104, 106, 117–120]. Може існу-

вати зв'язок між специфічними мікро-РНК і вродженими вадами серця, деформацією аорти та еластичністю артерій [117, 118]. Необхідні подальші дослідження, щоб з'ясувати можливий вплив некодуючих РНК на фенотип СТ.

1.4.2. Дослідження асоціацій генів і фармакогенетика

Протягом останніх 15 років проведено дослідження, щоб ідентифікувати генетичні варіанти (однонуклеотидні поліморфізми, інделі, варіації кількості копій, гаплотипи), залучені у фенотипову мінливість при СТ. Генетичні варіанти, пов'язані з такими ознаками, як низька МЩКТ [121, 122], тиреоїдит [121], вади розвитку серця [121, 123–125] і нирок [121], аутоімунітет [126], ожиріння [127], резистентність до інсуліну [128] і тромбофілія [129], виявлено в деяких дослідженнях. Для підтвердження та повторення цих висновків потрібні набагато більші вибірки як для одноцентрових, так і для багатоцентрових досліджень.

Також проведено кілька досліджень для виявлення генетичних маркерів, пов'язаних із реакцією росту на терапію рекомбінантним ГР людини (rhGH), оскільки реакція росту суттєво відрізняється в різних індивідуумів. Видалення екзону 3 (d3) у гені *GHR* (кодує рецептор ГР) запропоновано як генетичний маркер для прогнозування відповіді на rhGH. Однак результати досліджень дівчаток із СТ суперечливі: деякі свідчили про значний вплив на швидкість росту, загальний приріст і зріст у дорослому віці у дівчат із СТ, які мали один або два алелі d3 [130–132], тоді як інші дослідження не виявили ефекту [133–135]. Недавно завершено велике проспективне багатоцентрове дослідження, що оцінювало зв'язок між геномними маркерами й короткостроковою та довгостроковою реакцією на rhGH. Виявлено потенційні генетичні маркери та профілі експресії для rhGH-індукованої реакції росту в дітей із СТ [136]. Однак ці висновки необхідно підтвердити в більших когортах дівчаток із СТ перед застосуванням у клінічній практиці.

2. Порушення росту та його менеджмент

2.1. Спонтанний ріст і етіологія порушень росту

Низький зріст є загальною ознакою та часто викликає занепокоєння, що є підставою для діагностики СТ. Порушення росту при СТ починається рано, часто — внутрішньоутробно, характеризується легким внутрішньоутробним обмеженням росту [137] і меншою масою плаценти [59], що призводить до маси тіла при народженні на ~300–1000 г менше від середніх значень для здорових немовлят аналогічного гестаційного віку та країни народження, а довжини тіла — на 1–2 см [59, 138, 139]. Зниження швидкості зростання призводить

до зниження перцентилію росту, особливо швидко протягом перших 2 років життя, що дає можливість встановити діагноз дефіциту росту вже до 3 років [140, 141]. Лінійний ріст залишається субоптимальним у дитинстві, а естроген-опосередкований стрибок пубертатного росту мінімальний або відсутній, що призводить до середнього зросту в дорослому віці від 138 до 147 см залежно від країни. Цей дефіцит становить ~20 см (–3 SD) порівняно із середніми показниками зросту населення багатьох країн [139, 142–144] (табл. S6)*.

Відсутність гена *SHOX* (Short stature homeobox) у псевдоаутосомних ділянках X-хромосоми відповідає переважно за низький зріст і скелетну дисплазію при СТ [7, 145]. Однак порушення фізіології ГР та ІФР-I, [146, 147] зокрема резистентність до ІФР-I [148–150] та дефіцит естрогену [151], також можуть призвести до порушення лінійного росту. Низький зріст при СТ більше впливає на кінцівки, ніж на тулуб, що спричиняє непропорційний ріст із довшим тулубом, ніж нижні кінцівки (підвищена величина співвідношення висоти й росту) [152, 153]. Синдром Тернера також пов'язаний зі збільшенням поширеності скелетних аномалій (сколіоз, кіфоз, вальгусна кістка ліктя, деформація зап'ястка Маделунга, короткі четверта та п'ята п'ясткові й плеснові кістки) [154, 155].

2.2. Лікування гормоном росту

- **R 2.1.** Ми рекомендуємо запропонувати лікування ГР на ранніх стадіях, оскільки затримка росту при СТ починається до народження та є швидкою протягом перших років життя, а раннє лікування ГР може запобігти подальшій втраті потенціалу росту. Лікування може бути запропоновано з 2-річного віку за таких обставин: ознаки затримки росту (швидкість росту нижче від норми або знижується), низький зріст або ймовірність низького зросту. Лікування ГР може бути запропоноване пізніше, доки епіфізи залишаються відкритими (●●●○).

- **R 2.2.** Ми припускаємо, що лікування ГР можна продовжувати, доки не залишиться незначний потенціал росту (кістковий вік ≥ 14 років та/або швидкість росту < 2 см/рік). Немає фізіологічного обґрунтування для продовження лікування ГР у перехідний період після закриття епіфіза (●●●○).

Метою стимуляції росту при СТ є запобігання прогресуванню недостатності росту, сприяння досягненню нормального зросту в дитинстві, що дає змогу почати статеве дозрівання в такому самому віці, як в однолітків, і досягти дорослого зросту, що мінімізує фізичні та потенційні психосоціальні бар'єри. Гормон росту, основний терапевтичний засіб, збільшує швидкість росту та призводить до

помірного збільшення дорослого зросту для більшості пацієнтів [156]. Оскільки більшості дівчат із СТ буде потрібна терапія естрогеном для початку або завершення статевого дозрівання до завершення лінійного росту, введення естрогену, доза та темп підвищення дози впливатимуть на пубертатний ріст, а отже, на дорослий зріст. Лікування ГР можна продовжувати, доки не буде досягнуто дорослого зросту. Лікування може бути індивідуальним із можливістю припинення ГР, якщо особа задоволена своїм зростом або досягає зросту в межах норми для дорослого жіночого населення.

Незважаючи на те, що лікування ГР вважається стандартним, саме стимулювання росту або ранній початок лікування може не підходити дитині. Тому ми рекомендуємо, щоб початок ГР був індивідуальним, а потенційні переваги, недоліки та тягар лікування обговорювалися для спільного прийняття рішень. Гормон росту доступний у багатьох країнах (табл. S7)**.

2.2.1. Ефективність лікування ГР

Незважаючи на численні дослідження лікування ГР при СТ, лише шість рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) порівняли лікування ГР із контрольною групою без лікування або плацебо протягом принаймні одного року [157–162]. У двох із цих досліджень спостерігали за учасниками, які не отримували ГР, до зросту в дорослому віці [158, 160]. На основі трьох досліджень, опублікованих у період з 1998 до 2005 р. [158, 159, 161], в огляді Кокранівського центру 2007 р. [156] зроблено висновок, що в дівчат, які отримували ГР, протягом перших 12–18 міс терапії швидкість росту була на 3 см/рік більше, ніж у дівчат, що не отримували лікування, через 2 роки лікування — на ~2 см/рік [158]. Пізніше були опубліковані результати подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження для дорослих [160] і 2-річного РКД, в якому оцінили вплив початку прийому ГР у віці до 4 років [162] із наступним 10-річним розширеним дослідженням для дорослих [163]. Особи із СТ, які отримували лікування, майже досягли нормального дорослого зросту, мали більший середній приріст порівняно з одночасно рандомізованими нелікованими пацієнтами [164] або групою плацебо [160], прогнозованим базовим рівнем [165, 166] або прогнозованим зростом [159, 164, 167]***, або контрольними показниками [167] у діапазоні від ~5 до 8 см за 5,5–7,6 року [159, 160, 164, 167]. У метааналізі зроблено висновок про подібний ефект терапії ГР: середній приріст у дорослої людини на 7,2 см [168] за даними двох РКД, в яких досліджували суб'єктів, що не отримували ГР до досягнення зросту дорос-

* 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 Endocrinol. 2024; 190(6):G53-G151. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvae050>.

** Там само.

*** Прогнозований базовий зріст дорослого зазвичай розраховують з використанням базового росту, віку та віку кісток (наприклад, за методами Бейлі та Піно). Базовий прогнозований зріст дорослої людини розраховують шляхом екстраполяції базового рівня SDS для дорослого зросту пацієнта з використанням стандарту Тернера.

лого [158, 160]. Два європейських дослідження з використанням високих доз ГР у молодому віці продемонстрували приріст на 15–17 см (у середньому) порівняно з базовим прогнозованим зростом дорослої людини [169–171]. Хоча існує варіабельність відповіді на лікування, загалом виявлено збільшення зросту на кожен рік лікування ГР близько 1 см. У двох клінічних випробуваннях, в яких проводили тривалий контроль без лікування/плацебо, зріст дорослої людини був у межах норми для 40–50 % осіб, які отримували лікування, порівняно з 4–16 % осіб, які не отримували ГР [158, 160]. Результати великих обсерваційних досліджень підтвердили аналогічне короткострокове поліпшення росту (збільшення середнього росту SDS на $0,8 \pm 0,7$ через $(3,2 \pm 2,0)$ роки лікування) [172] та збільшення росту в дорослих (середній приріст у дорослому віці $+1,07$ SDS порівняно з базовим ростом SDS) [173], але зі значною індивідуальною варіабельністю.

Отже, якщо пришвидшення темпів росту призводить зріст у нормальний діапазон протягом перших 2 років лікування, а швидкість росту згодом підтримується близькою до середньої для віку, зріст дорослої людини, імовірно, наблизатиметься до нижньої межі норми для більшості осіб, які приймають ГР [163, 174]. Слід з обережністю інтерпретувати зміни SDS у висоту протягом типового періоду статевого дозрівання, оскільки відсутність або мінімальний стрибок пубертатного росту часто призводить до часткової втрати відносного приросту SDS до пубертатного періоду [174].

2.2.1.1. Чинники, що впливають на ефективність лікування ГР. Різні чинники пов'язані з довгостроковими результатами зростання після лікування ГР, зокрема внутрішні (немодифіковані) чинники та зовнішні, які можуть залежати від управлінських рішень. Чинниками, що прогнозують вищий зріст дорослої людини, є вищий базовий зріст до початку лікування ГР, високий зріст батьків (тобто середній зріст батьків), молодший вік на початку терапії, більша тривалість лікування (особливо тривалість лікування до статевого дозрівання) та вища доза ГР [162, 171, 175, 176]. Через широку варіабельність результатів зросту дорослих після лікування ГР були розроблені математичні моделі прогнозування з метою надання точної інформації щодо довгострокових результатів (набраний зріст і досягнута кінцева висота росту) [177]. Однак складність цих моделей перешкоджає їхньому використанню в клінічній практиці. Генетичні варіації [132, 178] також пов'язані з реакцією на ГР при СТ, але детальні генетичні аналізи нині недоступні для рутинного клінічного використання. Такі характеристики, як базовий зріст пацієнта та середній зріст батьків, хоча і не підлягають модифікації, можуть надати корисну інформацію, що сприятиме реалістичним очікуванням результатів лікування. Модифікованими чинниками, які впливають на результати ліку-

вання ГР, є вік на початку лікування, стратегія дозування ГР та управління індукцією статевого дозрівання за допомогою низьких доз естрогену.

2.2.1.2. Вік початку терапії ГР. Молодший вік на початку лікування [158, 162, 163], зокрема принаймні 4 роки лікування до статевого дозрівання [175, 179, 180], пов'язаний з більшим ефектом лікування ГР. Раннє лікування ГР при СТ запобігає подальшій затримці росту [162, 163, 180] і дає змогу підтримувати зріст у межах норми, що відповідає віку. У довгостроковому продовженні дослідження Toddler Turner Study дівчата, які отримували раннє лікування, мали вищий зріст в усі ключові моменти дитинства та період статевого дозрівання [163]. Раннє лікування (у віці 2–6 років), імовірно, сприятиме більшому збільшенню зросту в дитинстві та індукції статевого дозрівання у віці, близькому до типового жіночого статевого дозрівання [181]. Таким чином, можна досягти як збільшення дорослого зросту, так і майже нормального часу статевого дозрівання [174]. Хоча раннє лікування ГР є оптимальним, пізній початок терапії ГР може призвести до суттєвого збільшення зросту для осіб із пізно встановленим діагнозом [182, 183], особливо для тих, хто має затримку кісткового віку [182]. Однак такий приріст відбувається за рахунок пізнього статевого дозрівання [174, 183], а приріст зросту негативно корелював із віком на початку терапії ГР [182].

2.2.1.3. Доза ГР

• R 2.3. Ми рекомендуємо початкову дозу ГР 45–50 мкг/кг на день ($1,3$ – $1,5$ мг/м² на день) або у більшості випадків, збільшуючи до максимальної дози 68 мкг/кг на день ($2,0$ мг/м на день), якщо відповідь на лікування є неоптимальною та/або потенціал росту дорослої людини залишається значно зниженим (●●●○).

Терапію ГР для СТ зазвичай рекомендують починати з дози 45–50 мкг/кг на день ($1,3$ – $1,5$ мг/м² на день) або щоденно, хоча існують регіональні варіації схем ГР для СТ відповідно до нормативних обмежень. Більш високі дози ГР зазвичай не рекомендуються, але після ретельного обговорення потенційних ризиків і переваг, таких як можливе помірне, оборотне дозозалежне підвищення концентрації інсуліну з нормальною глюкозою [169, 184], збільшення дози ГР до 68 мкг/кг на день (у межах дозволеного діапазону доз), може бути розглянуто в осіб із дуже поганим прогнозом щодо росту або неадекватною відповіддю на стандартну реакцію.

Оптимальне дозування ГР є важливим, особливо протягом першого року терапії, коли відбувається найшвидша ростова реакція. Незважаючи на початкове активне зростання, загальний приріст збільшується поступово, тому важливе значення мають реалістичні очікування щодо зросту в дорослому віці. Сім'ям також слід повідомити про важливість дотримання режиму лікування. Дані спостережень [185–188] свідчать про зниження ефективності, коли призначені дози нижчі за рекомендовані.

Титування дози ГР на основі значень ІФР-1 може спричинити субоптимальне дозування ГР на основі маси тіла, що призведе до зниження росту та меншого зросту в дорослому віці. Погане дотримання [189] призначених доз і раннє припинення лікування [190] також можуть призвести до меншого збільшення росту.

2.2.2. Безпечність лікування ГР

Дані про безпечність лікування ГР при СТ у довгострокових проспективних клінічних та обсерваційних дослідженнях загалом були обнадійливими щодо артеріального тиску та чинників ризику серцево-судинних захворювань [173, 185, 186, 188, 191–199], вуглеводного та ліпідного обміну [192, 200–202], складу тіла [192, 202], мінералізації кісток [203, 204], пропорції тіла [191, 205, 206], частоти середнього отиту та втрати слуху [207] порівняно з когортами осіб із СТ, які не отримували ГР. Однак клінічні випробування не ґрунтуються на кінцевих точках безпечності, тому слід бути обережним при їхній інтерпретації. Великі обсерваційні дослідження з достатньою кількістю пацієнтів для виявлення рідкісних несприятливих наслідків [173, 198, 199, 208–213] забезпечують надійнішу оцінку довгострокової безпечності лікування ГР. Проте інтерпретація даних про безпечність ускладнюється використанням різних груп порівняння (збіжна з СТ, класична для СТ, інші пацієнти з СТ, які не отримували ГР, загальна популяція) і статистичних методик.

2.2.2.1. Внутрішньочерепна гіпертензія та проблеми зі скелетом. Особи із СТ мають підвищений ризик внутрішньочерепної гіпертензії, зміщення епіфіза стегнової кістки [208] та сколіозу [173, 198, 208] під час лікування ГР порівняно з дітьми з ідіопатичним дефіцитом ГР або ідіопатичним низьким зростом. Сколіоз є поширеним при СТ незалежно від терапії ГР і може посилюватися через швидке збільшення лінійного росту, стимульованого ГР [214], але два дослідження продемонстрували відсутність підвищеного ризику розвитку сколіозу або погіршення наявного сколіозу при терапії ГР при СТ [160, 215]. В одному дослідженні повідомлено про поліпшення скелетної диспропорції в деяких осіб із СТ при лікуванні ГР [206].

2.2.2.2. Лімфедема. У ретроспективному дослідженні виявлено більшу поширеність лімфедери в осіб із СТ, які отримували ГР, порівняно з особами, які не отримували лікування, що, імовірно, відображає тяжчий фенотип у тих, хто отримував лікування [216], але не було надано жодних даних про вплив терапії ГР на поширеність або гостре загострення лімфедери.

2.2.2.3. Неоплазія. Незважаючи на те, що рідко повідомлялося про неоплазію в осіб із СТ, які отримували або не отримували ГР, дані з реєстрів ГР [217–221] не свідчать про підвищення ризику неоплазії під час лікування [173, 208, 222–224]. Хоча немає доказів впливу лікування ГР на ризик розвитку

або прогресування невисів у дівчаток із СТ, в інструкціях для соматропіну (ГР) у США рекомендують спостерігати за пацієнтами щодо підсилення росту або потенційних зловиясних змін наявних невисів.

2.2.2.4. Смертність. Не повідомлено про загальне підвищення смертності внаслідок лікування ГР порівняно з іншими педіатричними популяціями, які отримували ГР, серед осіб із СТ, яких спостерігали в реєстрах ГР [173, 197, 208, 225]. Хоча в одному багатонаціональному дослідженні європейського реєстру (консорціум SAGhE) описано збільшення стандартизованого коефіцієнта смертності для групи помірного ризику дітей, які отримували ГР (до якої входили пацієнти з СТ та іншими генетичними синдромами, такими як синдром Прадера Віллі, синдром Нунана, дефіцит множинних гормонів гіпофіза, синдром Кушинга, доброякісні пухлини гіпофіза, тяжкі черепно-лицеві вади розвитку та тяжкі хронічні педіатричні захворювання). Ці групи пацієнтів порівнювали із загальною популяцією замість контрольної групи без лікування. Не виявлено жодного зв'язку зі щоденною або кумулятивною дозою ГР, що свідчить про те, що надмірна смертність може не бути пов'язаною з ефектом лікування ГР [211].

2.2.2.5. Вуглеводний обмін. Пацієнти із СТ за своєю природою мають підвищений ризик розладів вуглеводного обміну [226, 227] і специфічний дефект у стимульованій глюкозою секреції інсуліну [227, 228]. Хоча повідомлялося про зміни метаболізму глюкози/інсуліну під час або після лікування ГР при СТ [169, 184], жодних стійких негативних ефектів лікування ГР на чутливість до інсуліну або секреторну здатність β -клітин не спостерігалося [229, 230]. Одне обсерваційне дослідження повідомило про збільшення частоти діабету 2 типу порівняно з показниками в загальній популяції [231], але не було повідомлено про жодне збільшення порушень в аналізах з інших спостережних баз даних [173, 199, 208, 210]. Крім того, не повідомлялося про збільшення поширеності [210] або захворюваності [216] на цукровий діабет 1 типу або діабет, що потребує інсуліну. Поліпшення складу тіла, абдомінального ожиріння, ліпідного профілю й артеріального тиску в результаті терапії ГР можуть мати сприятливий вплив на кардіометаболічний статус [216].

2.2.2.6. Захворювання аорти. Ризик розшарування аорти при СТ підвищується в пацієнтів зі збільшеним діаметром аорти [232]. Дослідження впливу ГР на діаметр аорти дали суперечливі результати [233–236], їхні клінічні наслідки не з'ясовані. Це сфера, яка потребує подальшого дослідження. Нині недостатньо доказів того, що лікування ГР підвищує ризик захворювання аорти або розшарування аорти при СТ.

2.2.3. ІФР-I: фізіологія СТ і роль у моніторингу лікування ГР

• **Р 2.4.** Ми рекомендуємо контролювати реакцію на стимулювальне лікування шляхом

вимірювання зросту приблизно кожних 6 міс і побудови графіка на стандартній (референтній жіночій популяції) та/або діаграмі зросту для СТ. Підтримка перцентилі зросту, еквівалентного або більшого, ніж перцентиль зросту до лікування на діаграмі росту жіночої популяції, або збільшення перцентилі на діаграмі зросту, специфічного для СТ, є доказом ефекту лікування (●●●○).

- **R 2.5.** Ми рекомендуємо контролювати терапію ГР шляхом вимірювання ІФР-1 принаймні раз на рік. Ми пропонуємо підтримувати ІФР-1 у межах норми для віку, стадії статевого дозрівання та статі. Зменшення дози ГР може бути виправданим при стійко високих значеннях ІФР-1 (●○○○).

Опубліковані рекомендації професійних товариств рекомендують моніторинг ІФР-1 та коригування терапії ГР, щоб підтримувати концентрації ІФР-1 у межах норми для віку та статі у дітей із різними порушеннями росту [237]. Однак докази цього підходу при СТ сумнівні як з погляду ефективності, так і з погляду безпечності. Значення ІФР-1 у дівчат із СТ, які не отримували лікування ГР, зазвичай на нижній межі норми [146, 150, 162]. Є багато доказів відносно стійкості до ІФР-1 у дівчат із СТ [148–151, 162]. Значення ІФР-1 більше ніж на 2 SD вище від середнього значення для віку та статі є поширеними під час лікування ГР [199], що свідчить про те, що цим пацієнтам, імовірно, потрібні наднормальні концентрації ІФР-1 у крові, щоб спричинити адекватну реакцію росту на лікування ГР. У деяких дослідженнях [162, 238] повідомлялося про помірну кореляцію між реакцією на зростання та значеннями ІФР-1 під впливом ГР [239]. Окрім варіабельності відповідей ІФР-1 на ГР при СТ і значне індивідуальне варіювання значень ІФР-1, існують методологічні проблеми, пов'язані з вимірюванням ІФР-1 [240–242], та значні розбіжності між аналізами на ІФР-1, особливо щодо верхньої межі діапазону концентрації ІФР-1 [243]. Це викликає питання щодо обґрунтованості оцінки значення ІФР-1 +2 або +3 SDS як сигналу до зниження дози ГР і потребує подальшого вивчення при СТ. Щоб зменшити вплив індивідуальних та міжлабораторних відмінностей, ІФР-1 бажано вимірювати послідовно в одній референс-лабораторії і слід приділяти увагу чинникам, які можуть збільшити варіабельність ІФР-1, таким як час доби, стадія статевого дозрівання, стан харчування, ожиріння, наявність супутніх захворювань [240].

Хоча в епідеміологічних дослідженнях дорослих популяцій висловлено занепокоєння щодо зв'язку між підвищеним рівнем ІФР-1 та неоплазією [244], доказів такого зв'язку при СТ немає. Проте, оскільки потенційний довгостроковий ризик залишається нез'ясованим, ми пропонуємо обережний підхід шляхом моніторингу ІФР-1 приблизно один раз на рік та розглянути питання про коригування дози у разі значень, які постійно перевищують нормальний діапазон для віку, коли

вимірювання здійснюється за постійних умов, з індивідуалізацією цілей лікування.

2.3. Супутнє лікування анаболічним стероїдом оксандролоном

Додавання оксандролону, який десятиліттями використовували не за призначенням, спричиняє синергетичне підсилення відповіді на ріст під час лікування ГР [245–249], а систематичні огляди [250, 251] підтверджують позитивний вплив на збільшення зросту в дорослому віці (2–4 см). Щоб звести до мінімуму небажані наслідки затримки розвитку грудей і дозозалежної вірилізації [245], у попередніх настановах пропонували додавати оксандролон для пацієнтів із СТ із поганим прогнозом щодо росту або субоптимальною реакцією на ГР лише у віці приблизно 10 років, розпочинати з дози 0,03 мкг/кг на день і підтримувати на рівні не більше ніж 0,05 мкг/кг на день. Терапія оксандролоном була пов'язана зі зниженням рівня холестерину ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ) [252], але без негативного впливу на склад тіла, скелетну диспропорцію [252], слух [253] або нейрокогнітивні функції [247]. Однак оксандролон був недоступний у багатьох країнах, а Управління з контролю за продуктами та ліками США (FDA) відкликало дозвіл на продаж оксандролону в 2023 р. через повідомлення про побічні ефекти [247]*. Хоча немає інформації про те, чи були ці побічні явища пов'язані із застосуванням оксандролону дівчатами із СТ, з урахуванням позиції FDA Комітет із рекомендацій більше не рекомендує використання оксандролону при СТ. Однак лікарі, які вирішують призначити цей препарат за межами США, можуть робити це відповідно до місцевих інструкцій, обговорюючи ефективність і безпечність, а також переваги та ризики.

2.4. Супутнє лікування наднизькими дозами естрогену в препубертатний період

- **R 2.6.** Ми пропонуємо не додавати дуже низькі дози естрогену в препубертатний період для подальшого стимулювання росту (●●○○).

Одне подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження з використанням ультранизьких доз перорального етинілестрадіолу як агента, що стимулює ріст у препубертатний період у поєднанні з ГР, з наступним стандартизованим поступовим режимом індукції статевого дозрівання, продемонструвало помірне синергетичне збільшення зросту в дорослому віці, нормалізацію часу телархе приблизно у чверті дівчат, помірне поліпшення когнітивних функцій і пам'яті в певних межах [160, 181, 254, 255]. Додатково проведене РКД, в якому використовували подібний режим, але з вищими дозами етинілестрадіолу, не виявило

* <https://www.federalregister.gov/documents/2023/06/28/2023-13733/gemini-laboratories-llc-et-al-withdrawal-of-approval-of-one-new-drug-application-for-oxandrin> [federalregister.gov].

довгострокової користі для росту від лікування естрогеном у препубертатний період [161]. Склад, шлях і дозування дитячого естрогену не були оптимізовані. Таким чином, доки не будуть проведені подальші дослідження, не рекомендовано додавати замісну терапію естрогеном у дуже низьких дозах як терапію, що стимулює ріст, до статевого дозрівання.

2.5. Інші методи лікування, що стимулюють ріст

Препарати ГР тривалої дії були схвалені для лікування дефіциту ГР [256]. Нині тривають кілька випробувань у дітей із СТ*. Одне 2-річне ретроспективне дослідження показало, що пегільований ГР є порівняним зі щоденними ін'єкціями ГР щодо стимуляції росту без несподіваних серйозних побічних ефектів [257]. Незважаючи на обнадійливість, попередніх нерандомізованих даних недостатньо, щоб рекомендувати ГР тривалої дії для

лікування низького зросту в дівчат із СТ, а дані реєстраційних досліджень недоступні.

Обмежені дослідження [258, 259] показали, що процедури подовження кінцівок (дистракційний остеогенез) можуть призвести до значного збільшення зросту в жінок із СТ. Однак рівень ускладнень для цих процедур є неприйнятно високим [258], тому це лікування не рекомендується.

2.6. Низький зріст і якість життя

Зріст є лише одним із багатьох чинників, які впливають на якість життя при СТ. Методологія оцінки впливу лікування ГР на якість життя при СТ не є надійною, а дані суперечливі або непереконливі [260–262]. Отже, прийняття рішення про те, щоб запропонувати лікування ГР для дитини із СТ, має передбачати обговорення переваг, недоліків, ризиків, відомих і невідомих чинників терапії ГР, а також ураховувати цінності й переваги пацієнта та його сім'ї для спільного прийняття рішень.

* <https://clinicaltrials.gov/>.

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

Продовження в наступному номері