

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

Частина 2*#□

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

¹Department of Endocrinology, Aarhus University Hospital, 8200 Aarhus N, Denmark

²Department of Molecular Medicine, Aarhus University Hospital, 8200 Aarhus N, Denmark

³Department of Clinical Medicine, Aarhus University, 8200 Aarhus N, Denmark

⁴Department of Cardiology, Aalborg University Hospital, 9000 Aalborg, Denmark

⁵Endocrine 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

⁶Department of Pediatrics, University of Colorado School of Medicine, Aurora, CO 80045, United States

⁷eXtraOrdinarY Kids Clinic, Children's Hospital Colorado, Aurora, CO 80045, United States

⁸Department of Cardiology, Radboud University Medical Center, Nijmegen 6500 HB, The Netherlands

⁹Departments of Pediatrics and Pediatric Endocrinology, Faculty of Medical Sciences in Katowice, Medical University of Silesia, 40-752 Katowice, Poland

3. Статеве дозрівання та лікування статевими гормонами

3.1. Вступ

Синдром Тернера (СТ) зазвичай супроводжується гіпергонадотропним гіпогонадізмом унаслідок дисгенезії гонад і подальшої первинної або вторинної аменореї. Ризик та час передчасної недостатності яєчників при СТ відрізняються. Більше ніж у третини дівчат із СТ розвиваються ознаки статевого дозрівання, у пацієнтів без 45,X — удвічі частіше. Лише в кожній п'ятій дівчині спонтанне менархе, імовірність спонтанної вагітності становить близько 10 %, частіше — у жінок із мозаїчним каріотипом [11, 263–267]. Це означає, що більшість дівчат і жінок із СТ потре-

бують або потребуватимуть замісної гормональної терапії (ЗГТ) у різний час і з різних причин.

Наведено огляд літератури та експертну думку про сучасні знання щодо статевого дозрівання та підходів до ЗГТ при СТ (рис. 1).

3.2. Лабораторні та ультразвукові маркери функції яєчників

• **R 3.1.** Ми рекомендуємо вимірювати рівень лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулоstimулюючого гормону (ФСГ) і антимюллерового гормону (АМГ) у віці 8–9 років і щорічно до 11–12 років, щоб у разі потреби забезпечити своєчасне направлення на лікування для збереження фертильності (●●●○).

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

□ Продовження. Початок у № 1, 2025. С. 28–50.



Рис. 1. Резюме обговорюваних проблем і питань, пов'язаних зі статевим дозріванням і ЗГТ

Установлено, що ЛГ і ФСГ є основними маркерами для оцінки функції яєчників. Циркулюючі концентрації як ФСГ, так і ЛГ мають двофазний характер і осіб із СТ із гіпогонадізмом: підвищуються після народження, знижуються до значень, подібних до таких у дівчаток із нормальною функцією яєчників у середньому дитинстві, і знову підвищуються в перипубертатному віці або під час втрати функції яєчників [266–268]. Ми рекомендуємо вимірювати рівень ФСГ і ЛГ у віці 8–9 років, щоб мати час відстежити зміни та своєчасно направити для збереження фертильності за потреби. Якщо гонадотропні рівні нормальні для віку, ми рекомендуємо продовжувати спостереження щодо спонтанного статевого дозрівання із використанням замісної терапії, якщо виникне гонадна недостатність. Повідомлялося, що значення $\text{ФСГ} \geq 6,7 \text{ МО/л}$ у дівчаток віком 6–10 років свідчать про вищий рівень недостатності яєчників [267].

Низький рівень АМГ і інгібін В, який не визначається, також можна використовувати для прогнозування недостатності яєчників при СТ. Ми рекомендуємо вимірювати концентрацію АМГ разом із ФСГ і ЛГ під час оцінювання [266, 269–271]. Рівень АМГ, який можна виміряти, позитивно пов'язаний зі спонтанним розвитком грудей і спонтанним менархе. Показано, що $\text{АМГ} < 4 \text{ пмоль/л}$ [272] свідчить про відсутність статевого дозрівання [270, 273].

Вища частота первинної аменореї частіше трапляється в осіб із 45,X, ніж у тих, у кого 45,X/46,XX [26, 274–276]. Незважаючи на це, кореляція між каріотипом і фенотипом дуже варіабельна, про що свідчать випадки повторних вагітностей у кількох пацієнток із 45,X.

Не доведено ефективності результатів УЗД органів малого таза в дівчат із СТ як маркера спонтанного статевого дозрівання. Як ультразвукова візуалізація яєчників [267], так і об'єм матки порівняно з контрольною групою в препубертатному періоді [277] не допомогли спрогнозувати спонтанне статеве дозрівання. Оскільки дуже низькі концентрації Е2 у сироватці крові у здорових дівчат у препубертатному віці мають мінімальний вплив на ріст матки, це свідчить про те, що наднизькі дози Е2 також можуть бути некорисними для росту матки протягом препубертатного періоду в дівчат із СТ.

3.3. Замісна терапія естрогенами

- **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 (протягом 2–4 років) до замісної дози для дорослих (●●●○).
- **R 3.3.** В осіб з пізніше встановленим діагнозом (>12 років) із низьким зростом і тривалим потенціалом росту ми пропонуємо розпочати лікування низькою дозою 17 β -естрадіолу (Е2) одночасно з гормоном росту (ГР) (●○○○).

Більшість дівчат і жінок із СТ потребуватимуть ЗГТ для початку або прогресування статевого дозрівання та/або підтримки жіночого ендокринного метаболізму. Мета фармакологічної індукції статевого дозрівання при СТ має полягати в тому, щоб якомога точніше імітувати фізіологію для того, щоб підтримувати поздовжній ріст і поступово індукувати фізіологічний естроген-залежний розвиток та темп у межах нормального діапазону для дівчат без СТ. Постачальники медичних послуг мають надавати постійну інформацію та рекомендації, адаптовані до потреб дівчини/жінки. Якщо гонадотропні рівні (зокрема ФСГ) у повторних пробах (двох і більше), які вимірюють щорічно, починаючи з 8–9 років, підвищені без будь-яких ознак статевого дозрівання під час фізикального обстеження, дівчинці із СТ знадобиться ЗГТ. Обговорення, як і коли можна розпочати ЗГТ, бажано розпочати у віці 10 років, припустивши, що фактичний початок дії Е2 відбудеться лише через 1–2 роки. Добра підготовка та поінформованість сприяють почуттю безпечності та впевненості в дівчат із СТ та їхніх опікунів.

Індукцію статевого дозрівання слід розпочинати у віці від 11 до 12 років, якщо є ознаки гонадної недостатності (постійне підвищення рівня ФСГ і відсутність спонтанного телархе). Пубертатну індукцію слід починати з дуже низьких доз Е2, щоб забезпечити продовження лінійного росту, з подальшим збільшенням доз у темпі, що імітує значення Е2 у сироватці крові в дівчат без СТ [278]. Окрім психосоціальної переваги досягнення статевої зрілості одночасно з однолітками, використання фізіологічного віку як орієнтира для початку ЗГТ сприяє нормальному накопиченню мінеральних речовин у кістках (обговорюється нижче). Рекомендоване дозування та схема темпу збільшення дозування обговорюються нижче.

Деяким дівчатам із СТ не встановлюють діагнозу, доки у них не настане статеве дозрівання або не буде вторинної аменореї. У цих ситуаціях, якщо є потенціал лінійного росту та відкриті епіфізи, лікування ГР можна розпочати одночасно з лікуванням низькою дозою естрогену. Ця рекомендація може бути теоретично обґрунтована, але ще не була науково оцінена для цієї вікової групи. Необхідно бути обе-

режими, щоб не ввести надто високу дозу естрогену, що призвело б до надто швидкого дозрівання кісток та перешкоджало росту. Для дівчаток із СТ, який діагностовано пізніше, коли вони завершили ріст, дозування естрогену не обов'язково починати з низького рівня, його можна збільшити швидше.

3.4. Тип, доза та шлях введення естрогену (ів) для ЗГТ

- **R 3.4.** Ми пропонуємо E2 трансдермальний (ТД) шлях, коли це можливо, з пероральним E2 як другим вибором. Етинілестрадіол має більше ризиків, але це краще, ніж відсутність лікування (●●○○).

3.4.1. Вид естрогену

17 β -естрадіол (E2) є природною фізіологічною формою естрогену та кращим варіантом. Доведено, що він ефективний для підтримки та поліпшення МЩКТ, збільшення розміру матки та має певний позитивний вплив на кінцеві точки, пов'язані із серцево-судинними наслідками. Крім того, він знижує артеріальний тиск, поліпшує показники функції печінки та підвищує рівень холестерину ЛПВГ у жінок із СТ [279–281]. Естрадіолу валерат також можна використовувати, оскільки він швидко перетворюється на E2 у кишечнику й печінці та забезпечує стабільну концентрацію E2 у сироватці крові [282].

Іншими естрогенами є етинілестрадіол і кон'юговані естрогени коней. Останні більше не рекомендуються, оскільки вони підвищують ризик венозної тромбоемболії, є нестандартизованою сумішшю різних естрогенів і метаболітів, та існують фізіологічніші альтернативи [283]. Етинілестрадіол є потужним синтетичним аналогом E2, широко використовується в комбінованих оральних контрацептивах та історично застосовувався як ЗГТ у жінок із передчасною недостатністю яєчників, зокрема із СТ. Він має тривалу дію, тому не може імітувати типові добові коливання, які спостерігаються в період раннього статевого дозрівання, концентрацію E2 у сироватці крові неможливо виміряти вірогідно під час прийому етинілестрадіолу. Він також має несприятливий серцево-судинний та метаболічний профіль у жінок із СТ, тенденцію до підвищення артеріального тиску та пов'язаний із підвищеним ризиком венозної тромбоемболії [283]. Однак комбіновані оральні контрацептиви можуть бути привабливішими для молодих жінок, які потребують ЗГТ, оскільки вони зручні, недорогі, доступні, забезпечують хороший контроль циклу та контрацепцію для тих, хто має залишкову функцію яєчників і бажає уникнути вагітності [281]. Якщо потрібна контрацепція, то нині доступні комбіновані оральні контрацептиви, що містять естрадіолу валерат, наприклад «Клайра®» (естрадіолу валерат 3 мг → → 1 мг + дієногест). Теоретично це має забезпечити хорошу заміну естрогену, а також контрацепцію.

3.4.2. Шлях введення

Проведено небагато досліджень, які порівнювали ефективність перорального та ТД-введення E2. Мало доказів, щоб обрати певний препарат [284]. E2 доступний як для трансдермального, так і для перорального застосування. Трансдермальний шлях є найфізіологічнішою формою та рекомендований для замісної терапії з урахуванням ризику потенційно шкідливих для печінки метаболітів при пероральному застосуванні. Рандомізоване контрольоване дослідження (РКД), в якому порівнювали метаболічний вплив перорального E2 і ТД E2, виявило, що пероральне введення призвело до непропорційного значного накопичення генотоксичних естрогенів порівняно з прийомом ТД [285]. Генотоксичні естрогени є мутагенними метаболітами, які пов'язують із канцерогенезом грудей у жінок у постменопаузі. Крім того, ТД-шлях спричиняв концентрацію E2, естрогену та біоестрогену, близьку до нормальної, порівняно з оральною ЗГТ [286]. Однак ТД-пластирі можуть погано триматися на шкірі при її захворюваннях, наприклад, екземі, і спричинити подразнення шкіри, що обмежує їхнє використання. Можна наліпити пластир на нове місце (див. параметри в п. Доза естрогену). Дози пластирів були адаптовані для жінок у постменопаузі, що призвело до частого використання не за призначенням, незважаючи на те, що показано, що розрізання матричних пластирів на менші частини добре працює [287, 288].

Пероральний шлях використовують давно. Є повідомлення про задовільний розвиток вторинних статевих ознак і ріст [289, 290]. Однак недоліком є те, що таблетки доступні у фіксованих дозах, їх важко розділити на менші дози. Найнижча доступна доза становить 0,5 мг, але вона доступна лише в кількох країнах. Незважаючи на те, що трансдермальний шлях є теоретично привабливим, науково не доведено, що будь-який шлях є кращим за інший у ситуації довічної заміни при СТ або в будь-якій іншій гіпогонадній групі. Ініціатива щодо збору та обміну даними дівчат із СТ у світі через реєстр, який підтримує ESPE, триває [291]. Недавній великий огляд показав, що ефект E2 був кращим, ніж етинілестрадіолу і кон'югованих естрогенів коня, щодо мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) незалежно від шляху введення. Однак пероральний E2 спричинив більший приріст холестерину ЛПВГ, ніж ТД E2, що вказує на потенційний кардіопротекторний ефект останнього, але це необхідно оцінити з протромботичними ефектами у великому тривалому проспективному дослідженні [280].

Немає переконливих доказів проти перорального прийому E2 і, можливо, певної користі щодо холестерину ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ), але з огляду на фізіологічніший ТД E2 і потенціал для нижчого дозування в період статевого дозрівання ми продовжуємо пропонувати ТД-шлях і проведення тривалих проспективніших досліджень.

Таблиця 4

Рекомендоване підвищення дози 17 β -естрадіолу (E2) для індукції статевого дозрівання в дівчат із СТ

Термін початку з потенціалом росту. Початок 11–12 років (якщо FSH високий)	Пізня діагностика без потенціалу росту	Доза ТД E2 ^a	Пероральна доза E2 ^b	Етап розвитку молочних залоз	Цільовий рівень E2 у сироватці (виміряйте через 2 дні після накладання пластиру, якщо ТД E2)	Розмір матки Ендометрій ^c (УЗД)
1-й рік (1–12 міс)		7 мкг (1/2 з 14 мкг або 1/4 з 25 мкг пластиру)	0,025 мг ^d	Етап 2 до кінця періоду часу	< 50 пмоль/л (13 пг/мл)	1,6 см ³
2-й рік (13–24 міс)	1–4 міс	12,5–14,0 мкг/добу (на основі наявного пластиру)	0,5 мг ^d	Етап 3	50–150 пмоль/л (12–30 пг/мл)	10 см ³
3-й рік (25–36 м)	4–12 міс	25,0–37,5 мкг/добу	1 мг ^d	Етап 4	150–450 пмоль/л (30–120 пг/мл) ^c	
4-й рік (37–48 м)	12–24 міс	50–200 мкг/добу	2–4 мг/добу ^d	4–5-та стадія	375 пмоль/л (100 пг/мл)	50 см ³

Примітка. ^aВикористовуйте цей режим для пізнього початку з потенціалом росту; ^bбільш-менш на основі рівня E2 у сироватці крові та стадії розвитку грудей (для етинілестрадіолу – 20–30 мкг/добу і лише після 4-го року); ^cдодати прогестерон, якщо спонтанна кровотеча ТД > 2 років на E2 АБО товщина ендометрій > 4–8 мм, якщо тривалість застосування E2 < 2 років. Якщо смужка ендометрій < 4 мм і тривалість застосування E2 > 2 років, ми рекомендуємо перевірити рівень E2 у сироватці крові та збільшити дозу E2 перед додаванням прогестину.

Однак ми наголошуємо на важливості переваг для пацієнта при прийнятті рішення про підсилення прихильності до лікування. Ми визнаємо, що різні рецептури можуть бути доступні не в усіх країнах.

3.4.3. Доза естрогенів

Завдання індукції статевого дозрівання обома шляхами полягає в тому, щоб почати з достатньо низької дози E2. Для дівчат без спонтанного статевого дозрівання початкова доза має бути низькою, а дозу можна індивідуально збільшувати протягом 2,0–2,5 року до концентрації в сироватці крові, що відповідає стандартному діапазону для дорослої жінки [292]. Фізіологічний темп – це мета, яка може бути швидшою в старшій дівчині для підтримки її психологічного та соціального благополуччя.

У період раннього статевого дозрівання спостерігається добова зміна концентрації E2 у сироватці крові, яка підвищується спочатку вночі та дуже рано вранці. У середині пубертатного періоду добові коливання припиняються, і сироваткові концентрації E2 збільшуються до появи менархе, за якою слідує естрадіол-прогестеронові циклічні варіації дорослої фертильної жінки. Кілька схем дозування, щоб імітувати цю добову варіацію, опубліковані протягом останніх кількох років. Вони потребували багаторазової зміни дози та застосування пластирів [291–293].

Низька доза важлива з двох причин. По-перше, щоб імітувати типове статеве дозрівання. По-друге, щоб забезпечити достатній час для лінійного росту, оскільки естроген має подвійний вплив на зони росту: спочатку стимулювальний, а також закриття зон росту при вищих концентраціях. Навіть етинілестрадіол, який зазвичай не рекомендований для індукції статевого дозрівання, але використовувався у наднизьких дозах із поступовим підвищен-

ням, спричинив задовільний зріст у дорослому віці [160, 181, 294].

Незважаючи на те, що жодного ретельно спланованого тривалого проспективного дослідження зросту дорослої людини не проведено для порівняння препаратів E2 (перорального і ТД), використовуючи дози, які дають змогу досягти однакових концентрацій E2 у плазмі, один спостережливий аналіз методом поперечних зрізів припустив, що вплив цих схем E2, які використовуються для індукції статевого дозрівання, на зріст дорослої людини був порівняним [295]. Необхідно провести дослідження для оцінки оптимальних шляхів і визначення замісних доз естрогену для індукції статевого дозрівання при СТ.

Для дівчат із затримкою пубертатного дозрівання початкова замісна доза E2 має імітувати концентрацію в сироватці, що відповідає її спонтанній стадії статевого дозрівання [287]. Навіть якщо метою є фізіологічний темп, у старшій дівчині вищий темп збільшення дози може підтримувати її психологічне та соціальне благополуччя.

Етинілестрадіол не рекомендується для індукції статевого дозрівання. Показано, що етинілестрадіол поступається E2 щодо здоров'я кісток, тому вищі дози можуть бути корисними. У здорових підлітків старшого віку, які приймають комбіновані оральні контрацептиви, рекомендована доза > 20 мкг етинілестрадіолу, щоб забезпечити постійний набір кісткової маси [296]. Це означає, що може бути рекомендований комбінований оральний контрацептив, що містить 30 мкг етинілестрадіолу, принаймні до досягнення максимальної кісткової маси. Слід пам'ятати, що стандартні оральні контрацептиви приймають протягом 21–28 днів, тому жінка із СТ буде гіпоестрогенною під час паузи. Можливо, сучасні розширені схеми без паузи будуть ефективнішими щодо МЩКТ. Тоді доза залежатиме від артеріального тиску і ліпідного профілю. З ураху-

ванням даних літератури та висновків експертів, щоб імітувати фізіологію, індивідуалізувати підхід і ознайомитися з різними ситуаціями та доступністю доз у світі, ми рекомендуємо протокол підвищення дози E2 для індукції статевого дозрівання у дівчат із СТ (табл. 4). Важливо інтегрувати кожну зі змінних у табл. 7, щоб оптимізувати рішення щодо лікування. Якщо пластир відпадає або знімається зі шкіри до закінчення попередньо встановленого терміну, його слід замінити якнайшвидше, оскільки ефект наявний лише тоді, коли пластир на місці. Якщо виникають проблеми зі шкірою, то пластир можна зняти раніше встановленого терміну та прикріпити новий пластир на інше місце. Доставка дози залежить від часу контакту, а частіша зміна пластиру не призводить до збільшення дози. Крім того, деякі пластири призначені для застосування двічі на тиждень, а деякі — раз на тиждень. Важливо перевірити обізнаність пацієнта про схему та продукт, який надається, щоб переконатися, що доставка естрогену є оптимальною.

3.5. Замісна терапія прогестероном

- **R 3.5.** Ми рекомендуємо додавати циклічний прогестерон після появи проривної кровотечі (здебільшого це відбувається приблизно через 18–24 міс безперервної експозиції естрогену, але може пізніше залежно від стадії статевого дозрівання, сироваткового рівня E2, росту матки, товщини ендометрію та дози естрогену). Кращим варіантом є мікронізований прогестерон у дозі 200 мг протягом 10–12 днів на місяць (●●●●).
- **R 3.6.** Ми пропонуємо комбіноване послідовне дозування E2 і прогестерону молодим жінкам, оскільки у них більша ймовірність виникнення аномальної маткової кровотечі. Комбінована безперервна схема є варіантом, коли ендометрій стабільніший (●○○○).

Прогестерон або синтетичний прогестин додають наприкінці індукції статевого дозрівання. Основним показанням до додавання прогестерону є захист ендометрію. Це дає змогу проліферативному ендометрію, стимульованому естрогеном, стати секреторним, уникаючи гіперплазії, що є провісником карциноми ендометрію [297]. Додавання прогестерону в циклічній схемі з естрогеном сприяє тому, що цикл стає регулярним, контрольованим, з передбачуваними епізодами кровотечі відміни або «місячних». Прогестерон має інші ефекти, надзвичайно важливі для імплантації заплідненої яйцеклітини, збереження вагітності [298], і деякі психофармакологічні ефекти, зокрема анксиолітичну, антидепресивну та знеболювальну дію.

3.5.1. Тип прогестерону та синтетичні прогестини

Прогестерон діє переважно на рецептор прогестерону (PR) із незначним впливом на глюкокортикоїдний рецептор (GR), андрогенний рецептор

(AR), він є антагоністом мінералокортикоїдного рецептора (MR) [298, 299]. Усі синтетичні прогестини ефективно зв'язуються з PR, але відрізняються за афінністю зв'язування та впливом на GR, AR та MR, що спричиняє різні профілі дії та побічні ефекти [298].

Природний прогестерон має низьку біодоступність при пероральному прийомі, але її можна значно поліпшити мікронізацією [298]. Мікронізований прогестерон забезпечує адекватний захист ендометрію при застосуванні в циклічній комбінованій схемі (200 мг/добу протягом 12 днів щомісячно) або постійній комбінованій схемі (100 мг/добу). У жінок у постменопаузі ця доза, імовірно, не має негативного впливу на артеріальний тиск, ліпідний профіль, ризик раку молочної залози та тромбозу [300].

Медроксипрогестерону ацетат широко використовується в ЗГТ, оскільки його біодоступність при пероральному прийомі становить > 90 %, він має високу ефективність, період його напіввиведення становить 24 год, що дає змогу щоденно дозувати [298]. Забезпечує ефективний захист ендометрію. Однак, незважаючи на те, що він діє переважно на PR, він також впливає на GR, що призводить до потенційних побічних ефектів, подібних до таких глюкокортикоїдів, відмінних від природного прогестерону, зокрема підвищує ризик раку молочної залози в популяціях без СТ і інсульт у жінок у постменопаузі. Інші прогестини наведено в табл. 5 із примітками щодо використання.

3.5.2. Шлях введення прогестерону та прогестинів

Пероральний прийом зазвичай зручний для молодих жінок, але біодоступність прогестерону та прогестинів різна. Незважаючи на те, що E2 добре всмоктується ТД, лише норетистерону ацетат (NEA) і левоноргестрел доступні ТД як частина комбінованої гормональної схеми. Прогестерон можна вводити вагінально, він має хороший захисний ефект на ендометрій при низьких концентраціях у сироватці крові, хоча є обмежені докази щодо оцінки ефективності та оптимального режиму [300]. Внутрішньоматковий пристрій з левоноргестрелом (LNG-IUS 52) ліцензовано для захисту ендометрію та контрацепції. Він має мінімум побічних ефектів і діє протягом 5 років. Жінкам, які ніколи не були сексуально активними, може знадобитися нетривалий загальний наркоз для введення.

3.5.3. Який вибрати?

На підставі наявних даних, теоретичних проблем і експертної думки ми рекомендуємо пероральний природний мікронізований прогестерон або дидрогестерон, який є стереоізомером природного прогестерону, як терапію першої лінії, оскільки вони забезпечують найбільш фізіологічну заміну, дозволяють регулярні кровотечі відміни та мають менший ризик несприятливих наслідків для здоров'я.

Таблиця 5
Рекомендовані препарати прогестерону/гестагенів і дозування

Прогестерон/прогестини	Послідовна комбінована ЗГТ		Постійна комбінована ЗГТ		Примітка
	Стандартна доза, мг	Висока доза, мг	Стандартна доза, мг	Висока доза, мг	
Мікронізований прогестерон (перорально/в піхву), мг	200	≥ 200	100	≥ 200	
Дидрогестерон (пероральний), мг	10	20	5	10	Не має андрогенних властивостей, не спричинює метаболічних побічних ефектів, але забезпечує високий ступінь захисту ендометрію
Медроксипрогестерону ацетат (пероральний), мг	5	10	2.5	5	
Норетистерону ацетат (перорально), мг	2,5–5,0	2,5–10,0	1,25–2,50	5	Добре всмоктується при пероральному прийомі та ТД, значне зв'язування з AR, що призводить до небажаних вугрів, жирної шкіри та збільшення маси тіла
Дезогестрел (пероральний), мкг	150	н/з	н/з	н/з	«Не поступається» МРА щодо захисту ендометрію, високої спорідненості до PR і незначного впливу на AR, GR та MR
Левоноргестрел (перорально) (мкг) (ТД, мкг) Внутрішньоматкова спіраль, мкг	50–250 10 на добу н/з	н/з н/з н/з	н/з 7 на добу 20 на добу	н/з н/з 20 на добу	Деякі андрогенні ефекти, але не впливають на GR, відмінний захист ендометрію, можна застосовувати перорально, ТД або внутрішньоматково
<i>Комбіновані схеми E2/прогестерон/прогестини</i>					
E2/мікронізований прогестерон (пероральний), мг	1–2/ 100–200	> 2/> 200	1–2/ 100–200	3–4/ 300–400	
E2/норетистерону ацетат (ТД), мкг/добу	25–50/ 85–170	75–100/ 255–340	25–50/ 85–170	75–100/ 255–340	
E2/дидрогестерон (пероральний), мг	1–2/10	3–4/20	0,5–1/ 2,5–5	3–4/ 7,5–10,0	
E2/норетистерон (перорально), мг	1–2/1	3–4/2–4	0,5–2,0/ 0,1–1,0	3–4/ 1,5–2,0	

Примітка. E2-17β-естрадіол; ТД – трансдермальний; МРА – медроксипрогестерону ацетат; н/з – не застосовується; PR – рецептор прогестерону; AR – андрогенний рецептор; GR – глюкокортикоїдний рецептор; MR – мінералокортикоїдний рецептор.

Доступність різних препаратів значно відрізняється в різних країнах.

3.5.4. Дозування прогестерону та прогестинів

Оскільки основною функцією прогестерону є запобігання гіперплазії ендометрію, спричиненої естрогеном, дані свідчать про зв'язок між ступенем ризику й тривалістю та дозою естрогену [298]. Багатьом молодим жінкам із СТ вдається отримати вищу дозу естрогену, ніж більш старшим жінкам, тобто > 2 мг E2 перорально або 50 мкг тричі на день. Це особливо важливо для досягнення максимального росту та розвитку матки, що збільшує можливості для лікування безпліддя [300–303]. Зі збільшенням дози естрогену потрібна більша доза прогестерону для балансу [304].

Схеми дозування чіткі для мікронізованого прогестерону та медроксипрогестерону ацетату [300], але недостатньо доказів для інших прогестинів. Погоджено, що тривалість середньої лютеїнової

фази має бути узгоджена, щоб забезпечити фізіологічне заміщення. Таким чином, прогестерон слід отримувати протягом 12 днів щомісячно як частину послідовної комбінованої схеми [304]. Загалом захист ендометрію кращий у жінок, які застосовують безперервний комбінований режим [305]. Однак така схема призначена для уникнення кровотечі відміни, яка може бути непривабливою для молодих жінок і призвести до непостійних вагінальних кровотеч, особливо в тих жінок, які використовують препарати ТД. Безперервний комбінований режим спричиняє атрофію ендометрію, і не зрозуміло, чи є це недоліком у короткостроковій чи середньостроковій перспективі в жінок, які планують вагітність за допомогою донорських яйцеклітин.

Мікронізований прогестерон забезпечує адекватний захист ендометрію при застосуванні в циклічній комбінованій схемі (200 мг/добу протягом 12 днів щомісячно) або у вигляді постійної комбінованої схеми по 100 мг/добу. Вищі дози естрогену

Таблиця 6

Що нового в лікуванні прогестероном?

Використання мікронізованого прогестерону або дидрогестерону як препарату першої лінії
Дозування — використовувати прогестерон щонайменше 12 днів щомісяця (або щодня)
Дози прогестерону мають бути пропорційні дозі E2
Необхідно провести дослідження прихильності та прийнятності різних підходів і схем з огляду на повідомлення про погану узгодженість із ЗГТ [306]
Внутрішньоматкова спіраль із левоноргестрелом ліцензована для захисту ендометрію та контрацепції, має мінімальні побічні ефекти та діє протягом 5 років. Жінкам, які не є сексуально активними, може знадобитися нетривалий загальний наркоз для його введення

потребують більших доз мікронізованого прогестерону (300 мг/добу протягом 12 днів на місяць або 200 мг/добу) [305]. Важливо застосовувати достатню дозу прогестерону, оскільки використання недостатньої дози призводить до більшої кількості аномальних маткових кровотеч. Також важливо пам'ятати, що зі збільшенням дози естрогену може знадобитися збільшення дози прогестерону (табл. 6). Рекомендовані дози прогестинів наведено в табл. 5 [300].

3.5.5. Коли додавати прогестерон під час індукції статевого дозрівання

Прогестерон не потрібний, доки ріст і розвиток матки не досягне зрілості. Дівчатам, які проходять індукцію статевого дозрівання, імовірно, прогестерон знадобиться приблизно через 1,5–3,0 роки безперервного введення естрогену або після першого епізоду вагінальної кровотечі. Проте міжіндивідуальна варіабельність відповіді на естроген означає, що слід переконатися, що початок лікування прогестероном є доцільним шляхом визначення стадії пубертатного періоду та, за можливості, проведення УЗД органів малого таза для визначення розмірів матки та наявності товщини ендометрію > 4–8 мм [307, 308]. У випадках, коли матка відносно мала, а ендометрій тонкий, лікування прогестероном слід відкласти та розглянути питання про продовження або збільшення дози естрогену. Це забезпечує максимальний час для розвитку матки та грудей з естрогеном без протидії [309]. Початкова вагінальна кровотеча може виникати лише з незрілого ендометрію і не обов'язково вказує на час початку прийому прогестерону. Сучасні дані свідчать про те, що дівчата із СТ, які починають лікування прогестероном приблизно через 18 міс лікування естрогеном, можуть мати меншу аномальну маткову кровотечу [310].

Існує дуже мало якісних досліджень ефективності прогестерону/прогестинів для індукції статевого дозрівання або ЗГТ у підлітків і жінок із СТ. Це означає, що результати досліджень у жінок із передчасною недостатністю яєчників екстраполюються для підтримки прийняття рішень у пацієнтів із СТ. На практиці дослідження передчасної недостатності яєчників зазвичай охоплюють багато осіб із СТ,

тому цей підхід має певну довіру. Дослідження, що описують побічні ефекти ЗГТ, проведено з участю жінок у постменопаузі. У цих випадках екстраполяція результатів на молодих жінок із СТ є набагато сумнівною, і результати слід розглядати з великою обережністю. Також існує дуже мало досліджень, присвячених дотриманню терапії та прийнятності препаратів для ЗГТ. Найважливішим чинником при призначенні регулярного тривалого лікування є те, чи дійсно пацієнт задоволений їхнім прийомом.

3.5.5.1. Результати недавнього пошуку літератури щодо СТ і прогестерону/прогестинів. Проведено лише одне дослідження прогестинів як гормональної заміни при СТ. Це було перехресне неконтрольоване ретроспективне когортне дослідження 111 пацієнтів із СТ, які почали отримувати естроген у віці 15,8 року. Виявлено, що тривале застосування медроксипрогестерону ацетату, левоноргестрелу або мікронізованого прогестерону не спричинило метаболічних змін (артеріальний тиск, ліпідний профіль, рівень глюкози в крові натще, ТТГ, функція нирок), за винятком збільшення маси тіла. Відсоток річного приросту індексу маси тіла (ІМТ) був позитивним для всіх прогестинів, які використовували в жінок із СТ, але левоноргестрел, можливо, найкраще запобігав збільшенню маси тіла [311].

3.6. Примітка про доступність естрогенів і прогестинів у світі

Доступність препаратів естрогену та прогестерону значно відрізняється у світі, як визначено онлайн-опитуванням, проведеним ESPE у період із травня 2020 р. до жовтня 2022 р. (неопубліковані дані, надіслані до Hormone Research in Paediatrics). ТД E2 був найпоширенішим препаратом (90 %) і кращим варіантом індукції пубертату в 69 % респондентів. Незважаючи на те, що пероральні препарати E2 були широко доступні (82 % респондентів), менші дози таблеток (1,0 і 0,5 мг) були доступні лише в 40 % і < 10 % центрів відповідно. Низькі дози етинілестрадіолу (таблетки по 2 мкг) були доступні майже в 50 % центрів, але препаратом, якому віддавали перевагу, лише в 2,8 %.

Майже в усіх країнах були доступні пероральні препарати прогестерону та прогестинів (95,9 %). Дидрогестерон (67 %) та/або медроксипрогестеро-

ну ацетат (67 %) були загалом доступні разом із ТД-прогестинами в 25 % центрів.

Недавно було опубліковано інформацію [312], згідно з якою найпоширенішими формами естрогену в арабському регіоні є кон'югований естроген (29 % центрів) і етинілестрадіол (26 %). Комбіновані оральні контрацептиви були доступні в 32 % центрів. У Великій Британії визнано, що доступність усіх варіантів лікування є важливим чинником для спільного прийняття рішень, які можуть поліпшити прихильність до лікування [313]. Соціальна депривація мала ключовий вплив на доступність варіантів лікування ЗГТ, але причини цієї нерівності не зрозумілі. Існують великі розбіжності щодо доступності препаратів для ЗГТ між країнами/регіонами та навіть в одній країні. Доступність малих доз естрогенів для індукції статевого дозрівання є надзвичайно низькою у всьому світі.

3.7. Моніторинг під час лікування естрогенами

- **R 3.7.** Для оптимізації росту матки під час статевого дозрівання та здоров'я кісток у зрілому віці ми пропонуємо численні методи оцінки ефекту лікування (розвиток грудей, зріст, УЗД матки, щільність кісткової тканини, концентрація E2 у сироватці крові) для досягнення концентрації E2 100–150 пг/мл (350–500 пмоль/л), як у дорослої жінки (●○○○).
- **R 3.8.** Ми пропонуємо використовувати вимірювання товщини ендометрію та концентрації E2 у сироватці крові у підлітків або жінок, які страждають на аномальну маткову кровотечу, щоб інформувати про коригування доз E2 та/або прогестерону (●○○○).

Ми пропонуємо численні методи оцінки для моніторингу, усі з них ґрунтуються на обмежених даних, але на багаторічному досвіді експертів і загальній патофізіології. Жодне ретельно сплановане дослідження не розглядало всіх змінних разом для оцінки результатів. Ми пропонуємо вимірювати концентрацію E2, якщо доступний високочутливий аналіз. Значення E2 у типових менструальних жінок залежать від фази циклу з великою мінливістю між жінками та між циклами, з фолікулярним і лютеїновим середніми значеннями E2 близько 183 і 521 пмоль/л (50 і 142 пг/мл) відповідно [286]. Детальніші дані, отримані від здорових дорослих жінок, також підтвердили це: 100, 181 та 730 пмоль/л (27, 49 і 199 пг/мл) для ранньої, середньої та пізньої фолікулярної фази й 386, 599 і 395 пмоль/л (105, 163 та 108 пг/мл) для ранньої, середньої і пізньої фази лютеїнової фази відповідно 314, але з великою варіабельністю, причому деякі жінки демонструють значення до 2500 пмоль/л. Як у нелікованих дівчат із СТ із підтвердженим гіпогонадизмом, так і в жінок у постменопаузі концентрація E2 становить близько 18 пмоль/л (5 пг/мл) [315]. М.Н. Viuff та співавт. повідомили, що концентрації E2 під час ЗГТ у пацієнток із СТ були порівнянними з контролем

лише на ранній фолікулярній фазі, що свідчить про те, що цей режим не повністю нормалізує рівень E2 при СТ [303]. Рекомендації для жінок без СТ можуть бути використані як орієнтир [292]. Пропонована цільова концентрація E2 для дорослих становить 350–500 пмоль/л (100–150 пг/мл) [286]. Через широку індивідуальну варіабельність запропоновано використовувати кілька змінних для оцінки лікування: розвиток грудей, УЗД матки, сироватковий рівень E2, ЛГ, ФСГ і DXA з подальшим коригуванням для задоволеності пацієнта. Сироваткові концентрації можна використовувати для моніторингу дози E2 на початку лікування, щоб переконатися, що цільові концентрації досягнуті, але в середньостроковій та довгостроковій перспективі вплив ЗГТ на такі результати, як МЩКТ і ріст матки, набуває більшого значення [316]. У дослідженні 145 жінок із передчасною недостатністю яєчників тривалий ТД-прийом E2 в дозі 100 мкг щодня відновлював середню МЩКТ до нормального діапазону, а збільшення дози до 150 мкг не принесло користі [317]. Дослідження ТД E2 порівняно з пероральним E2 показало, що вища доза відповідає більшій концентрації E2, однак без лінійної кореляції [286]. ТД E2 сприяв ефективнішій фемінізації через 2 роки порівняно з оральним кон'югованим кінським естрогеном [318].

Дуже чутливі радіоімунні аналізи або мас-спектрометричні аналізи для E2 можуть бути використані з обережністю, щоб виявити відмінності в концентраціях на основі вибраного аналізу [278, 319, 320]. Ці аналізи можуть бути недоступними в продажу або не підтримуватися страхуванням. Ми пропонуємо як цільовий рівень E2 у сироватці крові дорослих після завершення статевого дозрівання з урахуванням того, що концентрація E2 залежить від вибраного аналізу. Існує також варіабельність метаболічного кліренсу E2 у жінок, що підтверджує важливість моніторингу концентрації E2 у сироватці крові під час лікування та прийняття рішень на основі кількох вимірювань.

Ріст матки, який спостерігався після перших 6–12 міс індукції естрогенної терапії, свідчить про те, що вимірювання об'єму матки може бути корисним маркером моніторингу ефективності ЗГТ. Дозування E2 спочатку впливає на об'єм матки [277], але не в довгостроковій перспективі [321]. Оцінка об'єму матки та ендометрію за допомогою ультразвуку залежить від оператора, її важче стандартизувати, тоді як МРТ є кращою для визначення об'єму матки, але дорожчим методом [322]. Розмір матки під час індукції статевого дозрівання може бути проміжним показником достатнього впливу естрогену, а отже, цінним додатково до рівня E2 у сироватці крові або коли цей показник неможливо оцінити [323].

Клінічна оцінка, задоволеність пацієнтів, вік пацієнта та часто залишковий потенціал росту є основними чинниками для визначення часу збіль-

Таблиця 7

Клінічні, лабораторні та рентгенологічні маркери естрогенізації

Клінічний	Лабораторний	Радіологічний
<ul style="list-style-type: none"> Розвиток грудей: кожен візит Швидкість росту: кожне відвідування до остаточної висоти Моніторинг вагінальних кровотеч/менструацій Якість життя Сексуальність Нейрокогніція 	<ul style="list-style-type: none"> Концентрація E2 у сироватці крові щодо дози E2 та мети лікування ФСГ, ЛГ іноді використовують 	<ul style="list-style-type: none"> УЗД матки/ендометрію: при першій кровотечі або коли розглядається лікування прогестероном. У дорослому віці — якщо матка все ще менша за норму, більш висока доза E2 протягом 5 років не перешкоджатиме її збільшенню, а стимулюватиме ріст матки [321]. Кістковий вік. Рентгенологічна швидкість дозрівання DXA та pQCT (оцінка пікової кісткової маси) під час останнього відвідування педіатра, коли досягається зріст дорослого (приблизно 18 років). Оскільки ми не маємо відомостей про те, коли жінки із СТ досягають піку кісткової маси, можливо, доцільно повторити DXA та pQCT у 21 рік

Примітка. pQCT — периферична кількісна КТ.

Таблиця 8

Замісна терапія естрогеном у дорослому віці [283, 300, 316, 326]

Тип естрогену	Шлях введення	Доза
Естрадіол	Патч (ТД)	50–200 мкг/добу
	Пакетик гелю (ТД)	1,5–3,0 мг/добу
	Пероральний	2–4 мг/добу
Етинілестрадіол	Патч (ТД)	34 мкг/добу
	Пероральний	20–30 мкг/добу

шення дози E2. Якщо все ще можливий потенціал зростання, дівчата можуть продовжувати приймати менші дози естрогену. У дівчат старшого віку на початку лікування тривалість часу до досягнення дозування для дорослих може бути зменшена. Концентрації в сироватці крові можна використовувати для моніторингу дози E2, але в середньостроковій і довгостроковій перспективі такі показники, як МЩКТ, ріст матки, якість життя, нейрокогнітивні функції та сексуальність, є важливішими [316].

Оскільки чутливість до E2 різна, моніторинг рівня E2 у сироватці крові є цінним, але спостереження за біомаркером(ами) індивідуальної естрогенізації видається першочерговим. Табл. 7 містить рекомендації щодо маркерів ефекту лікування.

3.8. Замісна гормональна терапія у дорослих із синдромом Тернера

- R 3.9.** Ми рекомендуємо продовжувати циклічне лікування естрогеном і прогестероном до звичайного віку менопаузи (50–55 років), а потім повторно оцінити можливість подальшого зниження дози E2 і прогестерону (●●○○).
- R 3.10.** Ми рекомендуємо індивідуальну заміну E2 + прогестерону з урахуванням переваги в пацієнта, щоб допомогти з дотриманням плану лікування (●●○○).

Після завершення індукції статевого дозрівання підтримувальну ЗГТ продовжують до очікуваного віку природної менопаузи (50–55 років або менше в деяких популяціях) [324, 325] з метою принаймні 42 років експозиції екзогенного естрогену, що імітує

нормальну фізіологію експозиції ендogenous естрогену. У зрілому віці метою є якомога точніше відновити фізіологічне гормональне середовище, і ЗГТ важлива для продовження нарощування кісткової маси для досягнення піку кісткової маси протягом третього десятиліття та подальшого росту й розвитку матки [326, 327]. ЗГТ також може допомогти поліпшити якість життя та уникнути наслідків дефіциту естрогену (вазомоторні симптоми, урогенітальні ефекти, низька МЩКТ, підвищений ризик переломів, серцево-судинні захворювання, підвищений ризик розвитку ішемічної хвороби серця та інсульту, нейрокогнітивні ефекти).

Як тривалість ЗГТ, так і доза E2 важливі для збільшення об'єму матки та МЩКТ [301, 321]. Жодне дослідження не виявило чіткого впливу дози на ІМТ, зріст, масу тіла чи ліпіди [327–331]. Існує дуже низький ризик розвитку раку молочної залози в пацієнтів із СТ без суттєвого підвищення у тих, хто отримував стандартні дози ЗГТ [332, 333]. У жінок із сечостатевими симптомами (сухість піхви) вагінальний естроген доступний у вигляді кремів або песаріїв. Вважається, що вагінальний E2 не пов'язаний із ризиком гіперплазії ендометрію за даними в літніх жінок у менопаузі [283]. На підставі цих даних рекомендовані дози E2 для дорослих наведено в табл. 8. Інформації про біоеквівалентність препаратів дуже мало. Розрахунковий еквівалент добової дози, за даними літератури (залежно від аналізів і клінічних кінцевих точок), становить 50/100 мкг ТД = 2 мг перорально E2 = 20 мкг етинілестрадіолу [290].

Як зазначено вище, імітувати фізіологічні циклічні варіації дорослої жінки з непорушеною функцією яєчників неможливо, тому слід урахувати всі ризики та переваги варіантів [303]. Є повідомлення про те, що близько 37 % жінок віком до 51 року передчасно припиняють ЗГТ [29, 280, 330, 334]. Незважаючи на те, що ендокринологи обговорюють форму E2, спосіб введення та дозу, найважливішою проблемою, імовірно, є індивідуалізація лікування таким чином, щоб жінка з гіпогонадізмом могла отримувати ЗГТ протягом усього життя. Тому різноманітність можливостей ЗГТ дуже цінна. Страх побічних ефектів і фінансові обмеження є одними з причин відмови від ЗГТ, навіть якщо надано докази гіршого результату для тих, хто не лікується. Потреба в індивідуальній ЗГТ з урахуванням уподобань пацієнта є надзвичайно важливою, оскільки відомо, що участь пацієнта в прийнятті рішень щодо лікування поліпшує прихильність. Вплив естрогену на інші результати наведено в табл. 9.

Рекомендоване регулярне спостереження, приблизно раз на рік, бажано в спеціальній клініці для дорослих із СТ. Важливо обговорити комплаєнс, задоволеність пацієнта, побічні ефекти та можливу потребу в зміні схеми або шляху введення.

Після завершення індукції статевих дозрівання слід розглянути можливість вимірювання МЩКТ за допомогою сканування DXA, що забезпечує коригування результатів за зростом і розміром кісток. Після цього частота повторної оцінки МЩКТ має визначатися результатами первинної оцінки, чинниками ризику пацієнта та його дотриманням ЗГТ [380].

3.9. Тестостерон і оксандролон

М.Н. Viuff та співавт. показали, що концентрації андрогенів на 30–50 % нижчі в жінок із СТ, ніж у контрольній групі [303]. У пілотному дослідженні N. Zuckerman-Levin та співавт. оцінили ефективність замісної терапії тестостероном у підлітків та молодих жінок із СТ і підтвердили, що замісна андрогенна терапія порівняно з плацебо знижує вміст загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ЛПВГ, поліпшує МЩКТ, збільшує нежирову масу тіла та зменшує масу жиру. Замісна андрогенна терапія поліпшила увагу, час реакції та словесно-логічну пам'ять, але не вплинула на виконавчі функції та просторове мислення. Пацієнти відзначили поліпшення якості життя, зокрема загального стану здоров'я, подолання стресу та сексуальне бажання [381].

Добре описано використання оксандролону при СТ для сприяння росту [249, 250]. Однак його використання не вважається стандартом догляду та було зарезервовано для дуже низьких дівчат. Із 2023 р. він не доступний у Сполучених Штатах. Необхідно провести дослідження використання андрогенів у жінок із СТ.

3.10. Резюме практичних вказівок

Для індукції статевих дозрівання в дівчат із СТ важливо якомога точніше імітувати фізіологію, щоб підтримувати лінійний ріст і поступово індукувати статеве дозрівання у віці та темпі в межах нормального діапазону для однолітків. Це важливо для психосоціального благополуччя, здоров'я кісток, росту матки, результатів вагітності та можливих нейрокогнітивних переваг.

Для дівчаток, в яких не настає спонтанне статеве дозрівання, про що свідчить підвищений рівень ФСГ під час багаторазових перевірок у віці від 8 до 11 років, заплануйте початок низької дози E2 у віці від 11 до 12 років. Припиніть лікування дівчат зі спонтанним телархе, доки не виявляться будь-які ознаки недостатності яєчників за результатами вимірювання ФСГ. Ми рекомендуємо початкову дозу 7 мкг ТД E2 або 0,25 мг перорально E2 і збільшувати дозу кожних 6–12 міс. Для визначення дозування можна орієнтуватися на розвиток молочних залоз і концентрацію E2 у сироватці крові. Очікується досягнення дозування для дорослих до 4-го року лікування з рівнем E2 у сироватці крові 367–550 пмоль/л (100–150 пг/мл). Дівчатам, у яких спостерігається спонтанне статеве дозрівання, а потім розвивається недостатність яєчників, дозування E2 має відбуватися паралельно їхньому пубертатному періоду. Наприклад, дівчина, яка досягла 3 стадії розвитку грудей (або середини статевих дозрівання), може почати лікування з 25 мкг ТД E2 або 1 мг перорального E2. Після завершення лінійного росту, якщо перевагу віддано етинілестрадіолу, ми рекомендуємо дозування 30 мкг/добу.

Прогестерон слід додати після спонтанної кровотечі, якщо лікування естрогеном триває щонайменше 18–24 міс. Якщо кровотеча виникне раніше, то можна додати прогестерон, якщо товщина ендометрію за даними УЗД становить не менше ніж 4–8 мм, якщо < 4 мм, то ми рекомендуємо перевірити концентрацію E2 у сироватці крові та збільшити дозу E2 перед додаванням прогестерону, щоб забезпечити подальший розвиток ендометрію. За наявності мікронізований прогестерон у дозі 200 мг упродовж 12 днів на місяць є кращим прогестином, а дидрогестерон у дозі 10 мг упродовж 12 днів як препарат другої лінії. Важливо не знижувати дозу прогестерону, щоб запобігти аномальній матковій кровотечі. Пацієнтам, яким потрібні вищі дози E2, також можуть знадобитися вищі дози прогестерону. Ми рекомендуємо послідовний режим E2 і прогестерону, щоб забезпечити циклічний розвиток ендометрію та уникнути аномальної маткової кровотечі в молодих жінок (див. табл. 8). Жінки похилого віку можуть віддати перевагу комбінованому безперервному режиму та уникати менструації.

Лікування ГР можна продовжувати в будь-якій дівчині з постійним потенціалом росту навіть після початку лікування естрогеном.

Таблиця 9
Вплив ЗГТ на інші результати

Показник	Результати	Джерело
Ліпідний обмін	<ul style="list-style-type: none"> Результати досліджень відрізняються щодо того, чи призводить пероральний E2 порівняно з ТД E2 до підвищення рівня загального холестерину та зниження вмісту холестерну ЛПВЩ Результати досліджень відрізняються щодо впливу дози E2 і відсутності лікування E2 на ліпіди Вплив оральних контрацептивів порівняно з іншими ЗГТ: вищий рівень загального холестерину, холестерину ЛПНЩ та тригліцеридів 	1, 280, 284, 286, 320, 328, 335–338
Метаболізм глюкози	<ul style="list-style-type: none"> Доза та шлях введення E2 не впливають на концентрацію й толерантність глюкози та інсуліну Час введення дози E2 може впливати на метаболізм глюкози, причому ввечері пероральний E2 спричиняє зниження рівня глюкагону та інсуліну (під час орального глюкозотолерантного тесту), зниження резистентності до інсуліну Один звіт про менше використання протидіабетичних препаратів при лікуванні E2 	1, 29, 284, 289, 320, 336, 339–341
Функція печінки	<ul style="list-style-type: none"> Немає доказів токсичності для печінки Результати досліджень відрізняються щодо впливу лікування E2 на функцію печінки та її захворювання 	284, 342–350
Кістка	<ul style="list-style-type: none"> Результати досліджень відрізняються щодо зміни МЩКТ залежно від дози та шляху введення E2 Більш ранній початок ЗГТ сприяє вищій МЩКТ/кращій якості кісток/вищій оцінці трабекулярної кістки 	280, 294, 301, 320, 329, 335, 351–355
Артеріальний тиск	<ul style="list-style-type: none"> Оральний E2 або ТД E2 знижує артеріальний тиск, хоча E2 може спричинити затримку солі та води Контрацептиви, що містять етинілестрадіол (якщо вони не містять анти-мінералокортикоїдний прогестин) спричиняють підвищення артеріального тиску Менша або більша доза перорального E2: підвищення систолічного та діастолічного артеріального тиску зареєстрували в пізньому підлітковому та ранньому дорослому віці ЗГТ (2 мг E2, 12 тиж): вищий центральний систолічний артеріальний тиск і показники, які свідчать про порушення функції ендотелію 	284, 328, 356–361
Серцево-судинний ризик	<ul style="list-style-type: none"> Пероральні кон'юговані естрогени: дослідження в дітей не проводили з огляду на ризик тромбоемболії та серцево-судинних захворювань Відсутність зв'язку з ІРА та розшаруванням аорти 	232, 362
Проблеми з об'ємом матки/статевим дозріванням	<ul style="list-style-type: none"> Збільшує об'єм матки, залежно від дози та тривалості Етинілестрадіол: задовільна індукція та підтримка статевого дозрівання, але дози 20–30 мкг/добу не спричинили повної зрілості матки у 50 % дівчат Тип ЗГТ: відмінностей в об'ємі матки немає Фіксована доза ЗГТ забезпечує задовільний пубертатний розвиток, не поступаючись індивідуальній дозі 	277, 289, 321, 322, 327, 363–366
Психологічні аспекти та розвиток мозку	<ul style="list-style-type: none"> ЗГТ порівняно з не-ЗГТ: кращі показники загального IQ, експресивного словникового запасу та візуально-просторової обробки, але не виключає характерні нейрокогнітивні профілі в деяких жінок із СТ 	367–370
QoL	<ul style="list-style-type: none"> Відповідний віку пубертатний розвиток і задоволеність розвитком грудей позитивно впливає на самооцінку, соціальну адаптацію 	371–376
Ризик тромбоемболії	<ul style="list-style-type: none"> Немає жодних ознак підвищеного ризику тромбоемболії, пов'язаного із ЗГТ при СТ 	29
Вісь ГР–ІФР-1	<ul style="list-style-type: none"> Етинілестрадіол спричиняє дозозалежне пригнічення ІФР-1 у пацієнтів, які раніше не отримували ГР Результати досліджень впливу шляхів введення E2 на концентрацію ІФР-1 у пацієнтів, які отримували ГР, відрізняються 	377, 378
Інші аспекти	<ul style="list-style-type: none"> ТД порівняно з пероральною ЗГТ: немає суттєвих відмінностей в обміні білка, ліполізі, остеокальцині, С-реактивному білку, ІМТ або співвідношенні обводу талії та стегон 	336, 341, 379

• Примітка. ЗГТ – замісна гормональна (естрогенова) терапія; ІФР-1 – інсулінподібний фактор росту 1; ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності; ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності; МЩКТ – мінеральна щільність кісткової тканини; ТД – трансдермальний; ІРА – індекс розміру аорти.

У дорослих жінок із СТ дуже важливо індивідуально адаптувати дозування та шляхи лікування для поліпшення прихильності. Вибір пацієн-

та є найважливішим чинником прихильності до лікування. Рекомендується лікування до типового менопаузального віку (50–55 років). У цей

Таблиця 10
Напрями майбутніх досліджень

Дизайн дослідження/епідеміологія/дослідження раку	Пов'язаний із заміщенням естрогену	Пов'язаний з іншими компонентами ЗГТ
Дослідження якості життя протягом усього життя	Рівень E2 у сироватці крові під час ЗГТ потребує подальшого дослідження щодо: <ul style="list-style-type: none"> • Здоров'я кісток • Росту матки • Зросту (тривалі дослідження від початку статевого дозрівання до зросту у дорослому віці) • Початку місячних • Серцево-судинного профілю 	Частота відміни прогестину та режими прогестину (засіб, доза) <ul style="list-style-type: none"> • Вплив на ріст грудей? • Вплив на ріст матки? • Вплив на структуру кровотечі та аномальну маткову кровотечу
Порівняння, хто які препарати використовує та чому	Дозування E2 — швидкість збільшення дози, вплив на зріст, МЩКТ, вагінальну кровотечу, розвиток матки та якість життя <ul style="list-style-type: none"> • Якою має бути доза? • Низькою, хоча зріст все ще є чинником, але наскільки низькою, упродовж якого часу? • Високою для молодих жінок • Середньою у віці 30–40 років • Низькою у віці понад 50 років 	Необхідність і роль замісної андрогенної терапії
Дослідження прихильності до терапії	Порівняння орального та ТД-прийому E2 із продовженням лікування ГР (приріст зросту в період статевого дозрівання, розмір та форма матки, пік кісткової маси)	
Довгострокові наслідки СТ (рак ендометрію, серцево-судинні ризики, якість життя) можуть відрізнятися від результатів досліджень у постменопаузі	Порівняння ефекту перорального та ТД-прийому E2 на: <ul style="list-style-type: none"> • Здоров'я кісток • Ріст матки • Зріст (тривалі дослідження від початку статевого дозрівання до зросту в дорослому віці) • Початок місячних • Серцево-судинний профіль 	

час можлива оцінка поточного зниження дозування E2.

Ми не рекомендуємо УЗД матки перед початком лікування E2, оскільки його результати не є добрим прогнозом спонтанного статевого дозрівання та не впливають на рішення про початок лікування E2. Ми рекомендуємо УЗД матки під час першої кровотечі, якщо лікування E2 тривало менше ніж 2 роки або якщо розвиток грудей не досяг стадії 3. Після досягнення повного дозування E2 для дорослого віку, якщо матка все ще мала за даними УЗД, рекомендується більша доза E2 для стимуляції подаль-

шого росту матки для можливих варіантів фертильності в майбутньому.

DXA та периферична кількісна КТ-оцінка кісткової маси буде низькою, доки не буде досягнуто дозування E2 для дорослих. Це вдалий час для оцінки кісткової маси, щоб допомогти визначити адекватне дозування E2. Існує мало даних про те, коли жінки із СТ досягають піку кісткової маси, тому рекомендується повторити DXA та pQST приблизно в 21 рік. У табл. 10 наведено напрями важливих майбутніх досліджень щодо терапії естрогенами.

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

Продовження в наступному номері