

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

Частина 4*#□

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), FIREENDO, 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

7.6. Кардіометаболічні порушення

- **R 7.23.** Ми рекомендуємо пропаганду здорового способу життя, зокрема фізичних вправ, щоб усунути модифіковані чинники ризику серцево-судинних захворювань (●●○○).
- **R 7.24.** Ми рекомендуємо проводити скринінг на діабет із вимірюванням рівня HbA1c або глюкози натще кожних 1–2 роки, починаючи з 10–12 років або раніше з появою симптомів діабету (●●○○).
- **R 7.25.** Ми рекомендуємо оцінити вміст діабетичних автоантитіл при діагностиці діабету в жінок із СТ, щоб визначити тип діабету, оскільки в цій популяції нелегко диференціювати діабет типу 1 і типу 2 (●●●●).

7.6.1. Надмірна маса тіла/ожиріння

В осіб із СТ поширеність надмірної маси тіла/ожиріння становить 48 % із деякими відмінностями через невеликі розміри вибірок, вік, метод визначення та місцеву поширеність надмірної маси тіла/ожиріння [450, 693–697]. Частота надмірної маси тіла/ожиріння збільшується з дитинства до дорослого віку (сукупна частота — 8–60 % у віці від 10 до 30 років) [630]. Чинники, пов'язані зі збільшенням надлишкової маси тіла/ожиріння, точно не встановлено, хоча припускають, що одним із таких чинників є програмування плода, що народився малим для гестаційного віку (SGA) [698]. Витрати енергії в стані спокою (REE) на нежирну масу (загальна маса тіла за вирахуванням жиру, що

* 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; № 2, 2025. С. 35–46; № 3. С. 61–69.

включає м'язи, кістки, органи, воду та сполучні тканини) вищі у дівчат із СТ [699]. Дослідження за участю дорослих виявило більший вміст жиру в організмі, меншу концентрацію лептину та відсутність різниці за REE на знежирену масу порівняно з контрольною групою здорових жінок [700]. Як вісцеральна, так і загальна жирова маса більші в дорослих із СТ, тоді як нежирна маса тіла та маса скелетних м'язів менші [701]. Молоді особи із СТ мають більший обвід талії та вісцеральне ожиріння [477]. Товщина періаортального, епікардіального та навколочечинкового шару жиру позитивно корелює з кардіометаболічними аномаліями в молодих осіб із СТ [694, 702].

7.6.2. Дисліпідемія

Чверть дітей і половина молодих дорослих із СТ мають дисліпідемію [450, 696, 697]. Гіперліпідемія наявна в близько 30 % дорослих і тісно пов'язана з ІМТ [331]. Вік, ІМТ і співвідношення обводу талії та зросту корелюють із несприятливими ліпідними профілями, але враховують лише незначну частину варіабельності [693, 696]. Не з'ясовано, як СТ впливає на метаболізм ліпідів і які інші змінні призводять до цієї патології. Немає даних щодо наявності зв'язку між профілем холестерину й захворюваністю або смертністю при СТ, а також досліджень, які б оцінили лікування дисліпідемії при СТ. Тому значення ліпідних профілей як біомаркерів для цієї популяції не визначено.

7.6.3. Цукровий діабет

Цукровий діабет є поширеним явищем при СТ. За даними досліджень, його поширеність становить 25–70 % упродовж життя [703–705]. Особи із СТ мають підвищений ризик діабету як 1 типу, так і 2 типу [29, 222, 227, 357, 384, 706]. Хоча більшість випадків діабету в дорослих жінок пов'язана з діабетом 2 типу [384], накопичуються дані щодо специфічного типу діабету при СТ [384, 707]. Кілька досліджень підтвердили, що діабет виникає в більш ранньому віці [384, 708], що навряд чи пов'язано зі звичайними чинниками ризику (ІМТ, склад тіла й сімейний анамнез) в осіб із СТ порівняно із загальною популяцією [704]. Численні дослідження демонструють, що порушення функції β -клітин, а також знижена чутливість до інсуліну залучені в розвиток діабету при СТ [227, 229, 384, 705, 707, 708]. В одному дослідженні виявили непереносність глюкози, незважаючи на нормальну функцію β -клітин [709]. Гени на ізохромосомі X (Xp), пов'язані з функцією β -клітин і трансдукцією сигналу інсуліну, впливають на загальний метаболізм глюкози та, імовірно, підвищують ризик діабету при СТ. У дослідженнях показано, що в осіб із каріотипом 45,X або делеціями Xp частота діабету набагато вища порівняно з особами з делеціями, ізольованими на Xq (17–23 та 9 %). [630, 703]. Кілька досліджень виявили, що рівень глюкози натще та

HbA1c може бути нормальним навіть при порушенні толерантності до глюкози в осіб із СТ [704, 708]. Тому деякі автори припускають, що оральний тест на толерантність до глюкози (ОГТТ) може бути кращим скринінговим тестом на діабет при СТ. Однак через більший тягар ОГТТ необхідні додаткові докази. Не проведено дослідження специфічних втручань щодо СТ для визначення найкращих методів лікування діабету (інсулін, агоніст GLP-1, пероральні препарати тощо).

7.6.4. Предиктори та модифікатори кардіометаболічного ризику

Деякі дослідження виявили зв'язок метаболічних аномалій з моносомією X, кільцем X, ізохромосомою Xq і делецією Xp, але отримані результати суперечливі й потребують додаткових даних для клінічної інтерпретації [450, 630, 697, 703]. Незважаючи на готовність жінок і батьків осіб із СТ взяти участь у дослідженнях, пов'язаних із їжею та/або харчуванням [710], досліджень у цій галузі мало. Доступна література свідчить, що дівчата та жінки із СТ не відповідають сучасним загальним рекомендаціям щодо фізичної активності [357, 455, 496–498], що викликає занепокоєння, оскільки менша фізична активність асоціюється з надлишковою масою тіла й гіпертензією в дорослих із СТ. Дослідження змішаних методів у підлітків виявило, що особи із СТ можуть мати унікальні чинники, зокрема психосоціальні ускладнення, що впливають на фізичну активність, це потребує індивідуального підходу для досягнення найкращих результатів [497]. Інше дослідження показало, що лише 37 % дорослих хворих на СТ отримали консультації щодо харчування, і лише 20 % дотримувалися рекомендованої середземноморської дієти, яка, як вважають, підтримує кардіометаболічний стан [498]. Немає доступної інформації про використання фармакотерапії для лікування ожиріння при СТ.

Вплив ГР на кардіометаболічний стан є суперечливим, хоча більшість авторів вважають його корисним [229, 384]. Індекс маси тіла збільшується протягом часу, коли дівчата із СТ приймають ГР, [379] хоча склад тіла в дорослих, які отримували ГР, не відрізнявся від такого в осіб, яким не призначали такої терапії [711]. ГР підвищує резистентність до інсуліну, але заміна естрогену, імовірно, змінює це [712]. Резистентність до інсуліну змінюється після завершення терапії ГР. Останній сприятливо впливає на ліпідний профіль, знижуючи рівень загального холестерину й ліпопротеїнів низької густини та підвищуючи вміст ліпопротеїнів високої густини. Є докази того, що ГР не пов'язаний із підвищеним ризиком діабету при СТ [229, 384] та поліпшенням здоров'я серця [713] у пацієнтів із СТ.

7.7. Захворювання печінки

- **R 7.26.** Ми рекомендуємо вимірювати рівень печінкових ферментів (принаймні аланінаміно-

трансферази (АЛТ)) у дитинстві та кожних 1–2 роки, починаючи з 10 років і пожиттєво. У дорослих слід також оцінити показники аспаратамінотрансферази (АСТ), γ -глутамілтрансферази (ГГТ) і лужної фосфатази (ЛФ) (●●○○).

- **R 7.27.** Якщо рівень печінкових ферментів перевищує принаймні вдвічі верхню межу норми, то рекомендована повторна оцінка, оскільки коливання вмісту цих показників є поширеним явищем. Стійкі порушення функції печінки (ПФП) потребують подальшого обстеження, зокрема ультразвукового дослідження печінки й направлення до гастроентеролога (●●●●).
- **R 7.28.** Ми припускаємо, що у дорослих із ПФП оцінка FIB-4 та/або еластографія печінки є корисними для оцінки тяжкості ураження печінки (●○○○).
- **R 7.29.** Ми рекомендуємо продовжувати ЗГТ за наявності ПФП (●●●●).

Порушення функції печінки, що визначають як підвищений рівень печінкових ферментів, наявний у 40–80 % пацієнтів із СТ, при цьому більш пізні дослідження показують верхню межу норми цих показників [342–344, 714, 715]. Флуктуації ПФП часті при СТ. Чинниками ризику ПФП є вік, ожиріння, резистентність до інсуліну та ізохромосома Xq, але навіть серед маленьких дітей із СТ без чинників ризику поширеність ПФП висока [342–344, 714, 715]. За наявності ПФП ризик цирозу печінки серед осіб із СТ у шість разів вищий, ніж у загальній популяції [344, 716]. Британське дослідження показало 3-разове підвищення ризику смерті, пов'язаної із захворюванням печінки, у пацієнтів із СТ [27]. Таким чином, оцінка ПФП при СТ має важливе значення.

Патофізіологічні механізми, що лежать в основі ПФП при СТ, недостатньо вивчено. При СТ описані три основних типи ураження печінки: стеатогепатит, ураження судин, яке переважно спостерігається при регенеративній вузловій гіперплазії (RNH), автоімунне захворювання [345]. Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки (МАЖХП) є найпоширенішою знахідкою в пацієнтів із СТ [717]. За наявності ПФП (принаймні вдвічі вище за верхню межу норми або постійного) слід запідозрити зловживання алкоголем і препарати з потенційною токсичністю для печінки. Вимірювання феритину та серологічного статусу вірусних гепатитів В, С та Е корисно для заперечення гемохроматозу й інфекційного гепатиту відповідно. При негативному результаті первинного обстеження або за наявності у пацієнта інших автоімунних захворювань слід провести скринінг на наявність антинуклеарних, антигладком'язових, антипечінкових цитозольних антигенів типу 1 (LC1), антимікросомних антитіл типу 1 (LKM1) та антимітохондріальних автоантитіл. Ультразвукове дослідження печінки відіграє вирішальну роль за наявності ПФП, щоб заперечити вогнищеве ураження печінки, розши-

рення жовчних проток (обструктивний холестааз) або ознаки портальної гіпертензії. Однак ультразвукове дослідження не дає змоги надійно виявляти стеатоз низького ступеня (< 20 %) і стеатоз в осіб із ІМТ > 40 кг/м². Осіб із СТ слід направити до гепатолога, якщо ПФП зберігається, щоб визначити, чи показана біопсія печінки. Доступні прості неінвазивні методи оцінки тяжкості ураження печінки за наявності ПФП, що персистує. Одним із найчутливіших сурогатних маркерів фіброзу печінки в дорослих пацієнтів із хронічним гепатитом є бал за FIB-4. Його розраховують за формулою [718]:
(вік × АСТ)/(кількість тромбоцитів × $\sqrt{\text{АЛТ}}$).

Оцінка за FIB-4 < 1,45 указує на низький ризик фіброзу, > 3,25 – на розвинутий фіброз печінки. Недавні дослідження виявили показники FIB-4 нижчі, ніж очікувалося, в пацієнтів із СТ [714, 715], що, можливо, вказує на те, що захворювання печінки в більшості випадків легкого ступеня. Вибраційно-контрольована транзиторна еластографія (FibroScan) вимірює жорсткість печінки як сурогатний маркер фіброзу печінки та є неінвазивним інструментом, широкодоступним у клінічній практиці. Однак його прогностична цінність щодо захворювань печінки не перевірена на великих когортах пацієнтів із СТ. Визнаючи, що корисність неінвазивних маркерів не була повністю оцінена при СТ, ми рекомендуємо визначити бал за FIB-4 у дорослих і розглянути можливість еластографії за наявності ПФП.

Кілька досліджень показали, що ЗГТ не шкодить функціонуванню печінки в пацієнтів із СТ і може навіть принести користь [344]. Шкідливу роль гіпогонадизму в ПФП зазначено в двох оглядових статтях [326, 719]. Недавнє дослідження показало, що немає різниці за поширеністю ПФП між жінками із СТ, які мають ендogenous функцію яєчників, і тими, хто отримує ЗГТ [715]. Таким чином, ЗГТ слід розпочинати або продовжувати за наявності ПФП. За пацієнтами з гістологічно підтвердженим захворюванням судин печінки (ЗСП) або аденомою печінки необхідне ретельне спостереження [720]. Лікування ПФП значною мірою залежить від етіології. Лікування стеатогепатиту має передбачати зміни способу життя, зокрема відмови від алкоголю, зниження маси тіла та збільшення фізичних вправ [721, 722]. Жодних інтервенційних досліджень, присвячених ПФП при СТ, не опубліковано.

7.8. Целиакія

- **R 7.30.** Ми рекомендуємо проводити скринінг на целиакію 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 целиакію за наявності шлунково-кишкових симптомів, поганого росту, втрати маси тіла,

остеопорозу, змін шкіри, анемії та/або інших симптомів у будь-якому віці (●●○○).

Захворюваність на целиацію підвищується при СТ порівняно із загальною популяцією жінок, що узгоджується з даними при інших автоімунних захворюваннях [344], хоча механізм цього невідомий. Один звіт продемонстрував підвищену частоту можливого поліморфізму гена *MYO9B* високого ризику в осіб із СТ [723]. Недавній метааналіз виявив, що приблизно 1 із 22 осіб із СТ має целиацію [724], з мінімальною різницею, якщо для діагностики використовували серологію (3,4 %) або біопсію (4,8 %). Поширеність целиації зростає з віком [725, 726] і є найвищою за наявності каріотипів 45,X, 45,X/iso q або кільцевих хромосом (близько 7,5 % таких осіб мають позитивні антитіла до целиації) [26, 630]. Целиакія може виявлятися втратою маси тіла, уповільненням росту, болем у животі, діареєю, анемією та шкірними стигматами, симптоми також можуть бути мінімальними, але зв'язку із СТ не виявлено. Тканинна транслутаміназа IgA на 98 % чутлива і специфічна для целиації, але для підтвердження діагнозу рекомендована біопсія кишечника [727]. Хоча HLA DQ2 і DQ8 виявляють у більшості пацієнтів із целиацією, рутинне тестування на HLA не рекомендується при СТ, хоча воно може бути корисним, якщо діагноз невизначений.

7.9. Анемія, запальне захворювання кишечника та кишкова кровотеча

- **R 7.32.** Ми пропонуємо проведення загального аналізу крові для оцінки анемії кожних 1–2 роки в підлітків і дорослих (●●○○).

Нові дані вказують на підвищений ризик залізодефіцитної анемії в популяціях СТ [344]. Анемія може бути пов'язана з різними чинниками та механізмами ризику (автоімунні захворювання, шлунково-кишкова кровотеча, коагулопатія або антикоагулянтні препарати).

Запальне захворювання кишечника (ЗЗК) поширеніше серед осіб із СТ, ніж серед населення загалом. Метааналіз (2023) виявив підвищення виразності ЗЗК при СТ на 1,86 % (95 % довірчий інтервал (ДІ): 1,48–2,34 %) [728], що відповідає результатам попереднього систематичного огляду, в якому повідомлялося про діапазон поширеності 0,67–4,00 % [729]. На відміну від попередніх досліджень, які повідомляли про вищу частоту ЗЗК у пацієнтів з ізохромосомним каріотипом Xq [730, 731], систематичний огляд 25 випадків виявив однакову частоту при моносомії та структурно аномальних X-хромосомах [729]. При СТ ЗЗК може виникнути в молодшому віці (середній вік – (17,8 ± 2,3) року, діапазон 3–41 рік) [728] та бути серйознішим [729] та/або мати унікальні ускладнення лікування [732], хоча, імовірно, існує упередженість у звітах.

Дослідження датського реєстру, в якому порівнювали 1156 жінок із СТ з контрольною групою

відповідного віку, виявило підвищення коефіцієнта частоти (IRR) шлунково-кишкової кровотечі (3,4; 95 % ДІ: 1,8–6,2), анемії (3,2; 95 % ДІ: 2,0–5,0) і порушення коагуляції (2,9; 95 % ДІ: 1,1–7,1). Цікаво, що анемія та шлунково-кишкова кровотеча не були пов'язані із ЗЗК або целиацією [344]. Повідомляється, що телеангіоектазії та розширені вени тонкої кишки є додатковими причинами шлунково-кишкової кровотечі в пацієнтів із СТ [733]. В одному звіті повідомлено про кровотечу внаслідок судинної мальформації в шлунково-кишковому тракту та мікроцитарну анемію, що виникла, але зменшилася після початку EST [734].

7.10. Здоров'я кісток

- **R 7.33.** Ми рекомендуємо, щоб усі пацієнти отримували консультації щодо заходів здорового способу життя (споживання кальцію та вітаміну D з їжею, фізична активність), а також інформацію про роль заміни естрогену для здоров'я кісток (●●○○).
- **R 7.34.** Ми рекомендуємо проводити рутинне скринінгове обстеження на дефіцит вітаміну D, використовуючи рівень концентрації вітаміну D у сироватці крові у віці від 9 до 11 років, а потім кожних 2–3 роки продовжуючи лікування неактивними добавками вітаміну D за необхідності. (●●○○).
- **R 7.35.** Ми рекомендуємо проводити рентгівську 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 МЩКТ у жінок із високим ризиком (переломи, неадекватна гормональна заміна, целиакія та інші супутні захворювання) і після досягнення менопаузи або припинення терапії естрогенами (симулювання менопаузи) (●●○○).

За оцінками, 23,8 % дорослих із СТ мають остеопороз [384], а частота переломів у них збільшується на 25 % [735, 736]. Хоча каріотип не є прогностичною ознакою МЩКТ [737], «ефект дози» гена SNOX пов'язаний зі стоншенням кортикальної кістки та збільшенням геометрії кістки в дистальному відділі променевої кістки [351, 738, 739]. Дослідження впливу ГР на МЩКТ не показали стійкого ефекту в дівчат із СТ [203, 740]. Доказів позитивного впливу естрогенів на здоров'я кісток багато: спонтанне статеве дозрівання є захистом для МЩКТ при СТ [352, 384, 741]. МЩКТ поліпшується за допомогою добавок естрогену [301, 735, 736, 742–744]. Пізніший початок ЗГТ пов'язаний зі зниженням МЩКТ [326, 327, 352, 353]. Трабекулярна МЩКТ не змінюється при СТ у препубертатному віці, тоді як у дітей перипубертатного періоду МЩКТ знижується залежно від віку за відсутності спонтанного або медикаментозного

початку статевого дозрівання [351]. Аномальна трабекулярна кістка може формуватися при СТ та інших причинах передчасної недостатності яєчників, але поліпшується при терапії естрогенами [354]. Сучасна експертна думка [745] пропонує розпочати заміщення естрогену у віці 11–12 років (якщо рівень ФСТ підвищений), поступово збільшувати дозу до рівня для дорослих протягом кількох років і продовжувати лікування до середнього віку менопаузи (51–53 роки).

Ризик дефіциту вітаміну D в осіб із СТ має відповідати такому ризику в загальній популяції з додатковим занепокоєнням щодо тих, хто має інші супутні захворювання, які впливають на статус вітаміну D. Необхідно дотримуватися регіональних рекомендацій щодо споживання вітаміну D, а також споживання кальцію з їжею. Дослідження вітаміну D NHANES [746] показало піковий дефіцит у загальній популяції у віці від 12 до 39 років. Автоімунні супутні захворювання підвищують ризик низької МЩКТ, зокрема целиакія [747], запальне захворювання кишечника [748] та цукровий діабет 1 типу [749]. Крім того, гормони щитоподібної залози й тиреотропний гормон (ТТГ) впливають на кістку, тому як гіпертиреоз, так і гіпотиреоз можуть зменшувати МЩКТ, але повинні відновлюватися при еутиреоїдному стані [750]. Дослідження повідомляють про зниження МЩКТ при СТ, діагностоване за допомогою DXA (г/см²), але інтерпретація утруднена ефектом низького зросту в цій популяції. Дослідницькі інструменти, такі як об'ємна кількісна комп'ютерна томографія (qCT, г/см³), можуть пристосуватися для низького зросту та визначити відмінності кортикальної та трабекулярної МЩКТ, а також схарактеризувати геометрію кістки й мікроархітектуру при СТ [751, 752]. Проте DXA з низьким опроміненням широко доступний у клінічній практиці. Є спроби скоригувати зріст, наприклад, використання Z -показника МЩКТ ЗТВ для росту та віку [753, 754] (<https://zscore.research.chop.edu/calcpedbonedens.php>) і коригування уявної мінеральної щільності кістки (BMAD) [755] (<https://courses.washington.edu/bonephys/opBMAD.html>). Ці розрахунки доступні лише у віці < 21 року, тому використання DXA до 18–21 року є корисним для визначення тенденції зміни МЩКТ хребта з часом.

Ризик переломів при СТ найбільше пов'язаний із часом лікування естрогенами та/або компласом [326, 327, 351–353]. Найчастішим місцем перелому є передпліччя [756] із піком захворюваності в дитинстві, а потім після 45 років [752]. Частота переломів збільшується в тих, хто має дефіцит слуху [757, 758]. Визначення ризику переломів у загальній популяції ґрунтується на використанні інструменту оцінки ризику переломів (FRAX), отриманому за допомогою DXA, з використанням Т-показника МЩКТ для оцінки ризику переломів, пов'язаних з остеопорозом, у віці понад 10 років.

Таблиця 16
Скелетні знахідки в жінок із синдромом Тернера [16, 99, 390, 457, 681, 761–768]

Скелетні знахідки	Поширеність, %
Збільшений індекс довжини тулоба	24–97
Сколіоз	3–59
Кіфоз	75
Коротка шия (перетинчаста)	36–87
Коротка груднина – щиток грудей	14–100
Лійкоподібна деформація грудної клітки	13–20
Cubitus valgus	21–79
Деформація Маделунга	0–7
Коротка четверта та/або п'ята п'ясткова кістка	10–75
Дисплазія розвитку кульшового суглоба	1–20
<i>Genu valgum</i>	35–68
Виразні, неправильно розташовані горбисті великогомілкової кістки	46
Гіпертрофічний медіальний виросток стегнової кістки	54
Перерозгинання великого пальця стопи	78
Аномалії склепіння стопи	62

Через відсутність коригування висоти в розрахунку T-score ми не рекомендуємо FRAX жінкам із СТ через ризик переоцінки ризику переломів і несвоєчасний початок лікування. Біль у спині та погіршення DXA хребта можуть спонукати до оцінки компресійних переломів хребців [759, 760].

7.11. Аномалії скелета

- **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 в тяжких випадках можуть призвести до болю та поліпшитися після втручання (●○○○).

Велика частка осіб із СТ має скелетні аномалії, хоча фактичну їхню поширеність важко оцінити, оскільки більшість досліджень невеликі, ретроспективні, завершені на різних етапах життя, мають нечітке визначення аномалій і погано задокументовану взаємонадійність і внутрішню надійність (табл. 16). SHOХ експресується в кістці, що розвивається, з найбільшою експресією в середині кінцівки (наприклад, в лікті та коліні) і може пояснити скелетний фенотип, пов'язаний із СТ, зокрема непропорційний ріст, вальгусну кістку, зокрема ліктя, та деформацію Маделунга [761, 769]. SHOХ також експресується в тілах хребців, імовірно, відіграючи роль у розвитку кіфозу та сколіозу [770].

Ми рекомендуємо дівчатам і жінкам із СТ пройти огляд ортопеда, якщо є біль у спині, зап'ясті, лікті, коліні або щиколотці/стопі. Ідіопатичний сколіоз є найпоширенішою формою сколіозу, яка спостерігається в осіб із СТ, також трапляється вроджений сколіоз, який, як вважають, є наслідком аномалій тіл хребців [215, 761]. Результати досліджень того, чи призводить терапія ГР прямо чи опосередковано до прогресування сколіозу, відрізняються, але нові дані свідчать про відсутність клінічно значущого прогресування [215, 771]. Оскільки показано, що втручання при сколіозі зменшує прогресування викривлення, ми рекомендуємо скринінг сколіозу до повного дозрівання скелета. Новонароджені та немовлята мають бути обстежені на предмет розвитку дисплазії кульшового суглоба за допомогою методів візуалізації згідно з рекомендаціями при сідничних пологах, сімейному анамнезі дисплазії та відповідних результатах обстеження [761]. Зсув головних епіфізів стегнової кістки трапляється рідко, але може виникнути в дівчат із СТ під час терапії ГР. Підозра щодо зісковзування головних епіфізів стегнової кістки є підставою для відмови від навантаження та термінового направлення до ортопеда. У недавньому огляді описано поширені скелетні аномалії при СТ і надано рекомендації щодо направлення до фахівців і лікування [761].

7.12. Неоплазія

- **R 7.39.** Хоча немає показань для загального нагляду за раком при СТ, ми рекомендуємо дотримуватися вказівок щодо скринінгу населення (●●●●).
- **R 7.40.** Ми рекомендуємо індивідуальне прийняття рішення щодо гонадектомії/сальпінгоофректомії у дівчаток і жінок із СТ та Y-хромосомним матеріалом, ідентифікованим за допомогою стандартного каріотипування або аналізу FISH, яке має передбачати обговорення часу проведення процедури, оцінку ризику гонадобластоми/дисгерміноми та потенційної користі для функції гонад і фертильності (●●○○). Великі популяційні та реєстрові дослідження показали, що загальний ризик раку або не підвищується при СТ (Данія: коефіцієнт ризику 1,04 (95 % ДІ: 0,80–1,36) [332], Велика Британія: стандартний коефіцієнт захворюваності 0,9 (95 % ДІ: 0,7–1,2) [25] або лише трохи підвищений (Швеція: стандартизований коефіцієнт захворюваності 1,34 (95 % ДІ: 1,04–1,69) [682], і Корея: коефіцієнт ризику 1,82 (95 % ДІ: 1,01–3,27) [772]). Підвищений ризик меланоми й пухлин центральної нервової системи (менінгіоми, астроцити) виявлений у двох із трьох серій, тоді як про підвищений ризик раку щитоподібної залози, товстої та прямої кишки, язика повідомлено лише в одному дослідженні. Відсутні узгоджені проспективні дані та існує ймовірність упередженості в менших дослідженнях, тому не рекомендується протокол скринінгу, окрім

можливих випадкових аномалій, які слід досліджувати та відповідним чином лікувати.

Немає єдиної думки щодо патогенезу, яка би пояснювала будь-який підвищений ризик специфічних пухлин при СТ. Не виявлено зв'язку між підвищеним ризиком розвитку новоутворень і ЗГТ або лікуванням ГР, зокрема в багатьох великих постмаркетингових реєстрах ГР. Повідомлено про зниження ризику раку молочної залози в пацієнтів із СТ, що може бути наслідком меншого впливу естрогену протягом життя [332, 333]. Гонадобластома зі злоякісною трансформацією або без неї пов'язана з наявністю Y-хромосомного матеріалу. Повідомлено про підвищену частоту пухлин зародкових клітин (гонадобластома та дисгермінома) серед осіб із СТ із матеріалом Y-хромосоми. Проте існує значна різниця за частотою гонадобластом (від 0 до 100 %) у дослідженнях [773]. Вважають, що наявність цілої Y-хромосоми становить більший ризик [773]. Повідомляють, що ризик злоякісної трансформації досить низький (1–22 %). Зазвичай це відбувається після другого десятиліття. Метастази рідкісні [773–775], що свідчить про відносно сприятливий прогноз. Однак не існує надійних клінічних маркерів або візуалізацій для подальшого спостереження [774, 775]. За деякими пацієнтами може бути втрачене спостереження. Повідомляють про спонтанне статеве дозрівання, менархе та вагітність осіб із СТ із 45,X і Y-хромосомним матеріалом, але інформація щодо залишкової функції яєчників після статевого дозрівання та потенціалу фертильності обмежена [773–775]. Рання гонадектомія передбачає хірургічне втручання до досягнення віку, в якому пацієнт може приймати рішення щодо проведення операції, а отже, може вплинути на автономію тіла. Таким чином, з огляду на наявні дані, ми рекомендуємо індивідуальне прийняття рішення про гонадектомії/сальпінгоофректомії в дівчаток і жінок із СТ, в яких матеріал Y-хромосоми виявлений за допомогою стандартного каріотипування або аналізу FISH. Це передбачає обговорення термінів проведення процедури, оцінку ризику гонадобластоми/дисгерміноми й користі для функції гонад і потенційної фертильності.

7.13. Автоімунітет

- **R 7.41.** Ми рекомендуємо проводити скринінг гіпотиреозу з вимірюванням рівня ТТГ кожних 1–2 роки, починаючи з 2 років і продовжуючи до дорослого віку, а також у разі появи нових симптомів. Якщо рівень ТТГ підвищений, ми пропонуємо здати аналіз на антитіла до щитоподібної залози (●●○○).
- **R 7.42.** Ми рекомендуємо консультувати та перевіряти симптоми інших автоімунних захворювань (дефіцит вітаміну B₁₂, целіакія, псоріаз, вітіліго та запальні захворювання кишечника) (●○○○). Жінки із СТ мають підвищений ризик автоімунітету з частотою 61 % протягом життя та позитив-

ною кореляцією із віком [384, 630, 726, 776, 777]. Тиреоїдит Хашимото є найпоширенішим автоімунним захворюванням при СТ [17, 384, 450, 726, 778, 779], друге місце посідає целиакія (4–7 %), третє — дефіцит вітаміну В₁₂ (5–12 %). Повідомляють про багато інших автоімунних розладів, зокрема діабет 1 типу, хворобу Аддісона, хворобу Грейвса, псоріаз, вітиліго, алопецію, склеротичний лишай, запальні захворювання кишечника, гастрит, первинний біліарний цироз, ревматоїдний артрит, анкілозувальний спондиліт, ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру. Недавнє дослідження виявило підвищену частоту дефіциту вітаміну В₁₂ незалежно від мальабсорбції та пов'язану з гіпотиреозом при СТ [726]. Чинників розвитку підвищеного автоімунітету багато. Повідомляють про меншу величину співвідношення лімфоцитів CD4⁺/CD8⁺ та/або надлишок прозапальних цитокінів і зниження рівня проти-запальних цитокінів [780]. Однак вони не завжди пов'язані з клінічними виявами автоімунітету. З огляду на те, що естроген і андрогени беруть участь в імунній регуляції, гормональні дефіцити через первинну недостатність яєчників є потенційними чинниками імунної дисрегуляції при СТ [781]. Крім того, описані генетичні причини, такі як відсутність Хр (тобто 45,Х і 46,Х,і(Хq)) [630, 778, 782, 783]. Зв'язок між тим, від кого з батьків отримано Х-хромосому, при СТ із підвищеним автоімунітетом незрозумілий [111, 784, 785]. Гапло-недостатність Х-зчеплених генів або різноманітна інактивація Х також можуть бути пов'язані з автоімунітетом при СТ через диференціальну експресію генів у Х-хромосомі (AR1, CD99, DSF2RA, IL3RA, AP1S2, TLR7, CD40L, FOXP3, XIC, KDM6A та MECP2) [106, 111, 114, 781]. Поліморфізми високого ризику, які, як відомо, пов'язані з автоімунітетом цитоподібної залози (*PTPN22* і *ZFAT*) у загальній популяції, не завжди виявлялися при СТ, хоча поліморфізм високого ризику для целиакії (*MYO9B*) частіше траплявся при СТ [723]. Диференційовані моделі метилювання виявлені в осіб із СТ, зокрема гіпометилювання KDM6A, яке бере участь в імунній регуляції [103, 106].

Рекомендований скринінг на визначення ТТГ із вільним Т₄ або без нього кожних 1–2 роки або частіше, якщо є клінічні показання (закрепи або затримка росту більша, ніж очікувалося). Скринінг на антитіла до щитоподібної залози не рекомендується, оскільки лікування не зміниться, а профілактика гіпотиреозу недоступна. Лікування автоімунних розладів таке саме, як для загальної популяції, і має відповідати місцевим рекомендаціям.

Див. розділ 7.8 для отримання додаткової інформації про целиакію та інші автоімунні розлади шлунково-кишкового тракту й печінки, розділ 7.9 для отримання додаткової інформації про анемію, запальне захворювання кишечника та кишкову кровотечу та розділ 7.6 для отримання додаткової інформації про діабет 1 типу.

7.14. Клініка СТ

Клінічна допомога при СТ є складною та постійною. Особам із СТ може знадобитися допомога від 12 спеціалістів або навіть більше. Організація такого догляду може бути складним завданням для будь-якої людини, особливо для тих, хто має обмежену медичну грамотність, обмежений доступ до медичної допомоги та фінансові ресурси. Автори визнають, що чинники на рівні системи та пацієнта впливатимуть на впровадження запропонованих клінічних практичних рекомендацій. Крім того, фенотипова неоднорідність СТ й обмежені високоякісні дослідження потребують індивідуалізації догляду. У цьому розділі запропоновано деякі заходи для поліпшення надання клінічної допомоги та результатів при СТ. У табл. 17 наведено пропозиції щодо планового амбулаторного спостереження за особами із СТ.

Спеціалісти первинної медичної допомоги (педіатри, сімейні лікарі, терапевти, лікарі загального профілю) є невід'ємною частиною команди з участю фахівців для надання комплексної та науково обґрунтованої допомоги особам із СТ. У веб-опитуванні щодо пріоритетів охорони здоров'я 543 дорослих із СТ та 795 батьків дитини із СТ респонденти оцінили наявність одного спеціаліста, який контролює всі компоненти їхніх медичних потреб, як дуже важливе [550]. Лише 15–30 % вважали, що їхній спеціаліст первинної медичної допомоги добре обізнаний щодо СТ. З огляду на поширеність СТ, спеціаліст первинної медичної допомоги найчастіше матиме лише одного пацієнта з СТ, тому очікується брак знань і досвіду. Фахівці із СТ мають співпрацювати зі спеціалістами первинної медичної допомоги. Креативні підходи до підтримки та навчання спеціалістів первинної медичної допомоги, які доглядають за особами із СТ, наприклад, мережа рідкісних захворювань (Європейська довідкова мережа з рідкісних ендокринних захворювань (EndoERN) та реєстр EndoERN «EuRRECA» (www.eurreb.eu)) [786], Project ECHO (Extension for Community Healthcare Outcomes) [787] та місцеві протоколи медичної допомоги [788] можуть мати важливе значення при СТ. Групи захисту можуть вести списки спеціалістів первинної медичної допомоги з досвідом догляду за особами з СТ, на яких пацієнти можуть посылатися.

Багатопрофільні клініки (БПК) зазвичай використовують в особливих випадках, що потребують участі багатьох спеціалістів [789, 790]. Остання ітерація клінічних практичних настанов СТ рекомендувала отримувати допомогу в інтегрованих БПК. Однак чіткого визначення того, що таке БПК, немає. Є мало даних, які підтверджують поліпшення клінічних результатів лікування в БПК при СТ. Невеликі дослідження показали, що пацієнти задоволені лікуванням в БПК, а ретроспективні дослідження виявили кращу ідентифікацію супутніх захворювань [334, 556]. У випадку СТ БПК, імо-

Таблиця 17
Спостереження протягом усього життя

	Infancy	Childhood (~2-9 y)	Peri-Puberty (~9-11 y)	Adolescence (~12-17 y)	Young adulthood (~18-21 y)	Adulthood	Reference Section	
Minimum Visit Frequency¹	every 3m	every 6m		every 12m		every 2y		
History								
Feeding concerns and/or hypoglycemia symptoms		every visit					7.1-4	
Sleep concerns; sleep disordered breathing		every visit		every 3-5y or other risk factors			7.4	
Lymphadema and skin concerns				annually			7.5	
Musculoskeletal (pain, fractures)				annually			7.10, 7.11	
Ear infections; Hearing concerns				annually			7.3	
Symptoms of autoimmune disease		<i>if high risk²</i>		annually			7.8, 7.9, 7.13	
Lifestyle (diet and physical activity)				annually			7.6, 7.10	
Developmental and/or academic concerns	every 3m			annually (also see Table 18)			8.2, 8.3	
Psychosocial concerns				annually (also see Table 18)			8.2, 8.3	
Physical Examination								
Weight, height, and weight-for-length or BMI	every 3m	every 6m		every 6-12m		annually	2.1, 7.6	
Blood pressure				annually			4.6	
Complete cardiovascular exam ³	neonatal	<i>if clinically indicated</i>	x1	<i>if clinically indicated</i>	x1	every 5-10y	4.2	
Ophthalmology exam	6-12m	<i>as needed if not done in infancy, new concerns, or follow up of abnormalities</i>						7.2
Otосcopy		annually and with symptoms		<i>if clinically indicated</i>			7.3	
Hip stability	<6m							7.11
Back (scoliosis)		annually until linear growth complete						7.11
Dental exam and care		every 6-12m						7.4
Orthodontic exam		after primary tooth loss		<i>if clinically indicated</i>			7.4	
Breast exam		<i>if clinically indicated</i>		every 6-12m for pubertal staging		<i>per local recommendations</i>	3.7, 3.10, 7.12	
Laboratory								
Pre-feed blood glucose	First 48 hrs	<i>if clinically indicated</i>					7.1	
Anti-Mullerian Hormone (AMH)		<i>consider annually</i>		offer annually if POI not already established			3.2, 6.2, 6.3	
Follicle Stimulating Hormone (FSH)	4-12 weeks ⁴		annually	<i>if clinically indicated</i>			3.2, 3.7, 3.10	
Estradiol (E2)	4-12 weeks ⁴			<i>to assist with HRT</i>	<i>every 5y to eval HRT dose; if clinically indicated</i>		3.2-4, 3.7-8, 3.10	
Thyroid Stimulating Hormone (TSH)				every 1-2y and with new symptoms			7.13	
Tissue Transglutaminase (TTG) IgA + Total IgA				every 2-5y and with new symptoms			7.8	
Liver enzymes (ALT +/- AST, GGT, Alk Phos)		x1	x1	every 1-2y			7.7	
HbA1c and/or fasting glucose		<i>if clinically indicated</i>	x1	every 1-2y and with new symptoms			7.6	
Complete Blood Count (CBC)		<i>if clinically indicated</i>	x1	every 1-2y			7.9	
25-hydroxyvitamin D ⁵		<i>if clinically indicated</i>	x1	every 2-3y			7.10	
Lipid profile (total cholesterol, triglyceridies, HDL)				<i>per local recommendations</i>	x1	every 3y	4.8	
Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1)		<i>annually if on growth hormone</i>						2.2
Urine analysis	If renal anomaly is present	Annually if clinically indicated				Annually if clinically indicated		7.6
Diagnostics								
Renal ultrasound	At diagnosis; repeat if new diagnosis of hypertension or recurrent urinary tract infections							7.6
Electrocardiogram (ECG)		x1	x1	<i>if clinically indicated</i>	x1	every 5-10y	4.1, 4.10	
Echocardiogram	2-3 days of age	<i>if clinically indicated</i>	x1	<i>if clinically indicated</i>	x1	every 5-10y	4.4	
Cardiac magnetic resonance (CMR)		<i>if clinically indicated</i>		x1 after growth complete	<i>before planned pregnancy; if clinically indicated</i>		4.4	
Tympanometry		annually until 5y	<i>if clinically indicated</i>				7.3	
Behavioral Audiogram		every 2-3y and if concerns for hearing			every 5y and with symptoms of hearing loss		7.3	

Закінчення табл. 17

Uterine ultrasound			to assist with HRT	if clinically indicated (abnormal uterine bleeding, etc)	3.7
DXA: spine and hip				x1 ⁶ every 5-10y	7.10
Comprehensive neuropsychological assessment		x1 at 5-11y of age (see also Table 18)	x1		8.3
Psychosocial screening / evaluations	see Table 18				8.2
Counseling					
Healthy lifestyle (diet, physical activity)			annually		7.6, 7.10
Genetic Counseling	with caregivers at diagnosis and as needed		with patient and as needed	if new diagnosis; pre-conception planning; and as needed	1.2, 1.3, 7.1
Transition Planning			Start transition ~12-15 y	Cont. transition + transfer	5.2-5
Fertility Counseling	at diagnosis with family; as developmentally appropriate (patient)		with patient and as-needed	if clinically indicated	6.2
Sexual health and sexual well-being			intermittently		8.3
Contraception / Preconception Counseling			if clinically indicated	prior to pregnancy	3.4, 6.2
<p>This table represents routine follow up of persons with Turner syndrome (TS) who do not have identified pathology including but not limited to congenital heart disease, structural renal anomalies, hearing loss, hypertension, autoimmune disease, etc. If any of these pathologies are identified, the relevant clinical guidelines should be followed. White boxes are universal recommendations in TS; lightly shaded boxes may be recommended in specific circumstances; dark shaded boxes are generally not recommended. "If clinically indicated" means that if there are indications other than a TS diagnosis alone, such as other risk factors or symptoms. ¹Visits do not necessarily need to occur with a specific specialist, but clinicians should be familiar with TS care and competent to conduct the recommended evaluations. ²Examples of high risk includes presence of one or more autoimmune conditions, strong family history of autoimmunity, isochromosome, etc. ³Complete cardiovascular exam includes auscultation, femoral pulses, four extremity blood pressure, pulse oximetry. ⁴Obtaining labs during the mini-puberty period of infancy offer an opportunity to evaluate ovarian function at a time when the hypothalamic-pituitary-gonadal axis is active, however clinical significance has not yet been shown. ⁵Alternatively, universal vitamin D supplementation may be advised rather than laboratory assessment; ⁶Calculate height-adjusted z-score; obtain baseline T-score. hrs = hours. m = months. y = years. ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BMI = body mass index. DXA = dual x-ray absorptiometry. GGT = gamma-glutamyl transferase. HbA1c = hemoglobin A1c. HDL = high density lipoprotein. HRT = hormone replacement therapy. POI = premature ovarian insufficiency.</p>					

вірно, залучає спеціалістів, обізнаних щодо СТ, і лише це може мати значні переваги, з огляду на прогалину в знаннях провайдерів щодо лікування СТ, про яку повідомили кілька досліджень [424, 791]. З огляду на визначену пацієнтом важливість «лідера» при опитуванні щодо пріоритетів охорони здоров'я [550] у випадку СТ необхідний координатор для інтеграції рекомендацій щодо догляду та полегшення спілкування із пацієнтом/сім'єю, спеціалістами первинної медичної допомоги та командою БПК. СТ Global Alliance розробив багаторівневу систему рекомендацій для БПК щодо менеджменту СТ, доступну на його веб-сайті, але переважно для педіатричних клінік у Сполучених Штатах.

Телемедицина може поліпшити доступ і якість медичної допомоги для осіб із СТ, особливо для тих, хто живе в районах з обмеженими ресурсами. У дослідженні пріоритетів охорони здоров'я лише близько 5 % дорослих із СТ заявили, що готові витратити на дорогу понад 3 год для лікування [550], але багато осіб із СТ мають витратити на дорогу понад 3 год. Крім того, їхнім головним пріоритетом була гнучкість призначень. Хоча існує мінімальна кількість даних щодо використання телемедицини при СТ, це було вивчено при інших хронічних мультисистемних станах (діабет 1 типу та муковісцидоз) [792, 793]. Існує багато доказів того, що телемедицина може зменшити бар'єри з боку соціальних детермінант здоров'я [794, 795]. Телемедицина також може мати унікальні переваги

для осіб із СТ, наприклад, пристрої для осіб із вадами слуху. Однак телемедицина має важливі обмеження, зокрема неповне медичне обстеження, потреба у візитах для лабораторних чи радіологічних досліджень, а також юридичні чи фінансові чинники в деяких системах охорони здоров'я.

Організації, які надають підтримку та захист інтересів пацієнтів із синдромом Тернера, відіграють важливу роль у покращенні результатів клінічного лікування, і лікарям, які займаються лікуванням синдрому Тернера, слід виявляти такі організації та співпрацювати з ними. Групи підтримки пацієнтів із синдромом Тернера відіграють провідну роль у створенні форумів для обміну досвідом між пацієнтами та їхніми сім'ями. Дослідження продемонстрували ефективність взаємної підтримки у покращенні поведінкового та соціального благополуччя пацієнтів із хронічними захворюваннями [796].

Після публікації попередніх клінічних рекомендацій було розроблено та поширено адаптовану для сімей версію, розроблену правозахисними організаціями, що мало позитивні наслідки.

- **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 фахівців із досвідом 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 і логопед, спеціаліст із трудової/фізичної терапії (●●●○).

- **R 7.45.** Ми рекомендуємо, щоб дівчата та жінки із СТ відвідували спеціалізовані міждисциплінарні або багатопрофільні клініки для нагляду 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 при СТ (●●○○).
- **R 7.47.** Ми пропонуємо, щоб телемедицина доповнювала медичну та/або психосоціальну допомогу, якщо вона доступна й поліпшує доступ до спеціалістів особам із СТ (●○○○).

7.14.1. Міркування щодо дослідження СТ

Незважаючи на те, що в лікуванні СТ досягнуто багато успіхів, колективні зусилля зі збору доказів для цих рекомендацій виявили багато прогалин у знаннях, які необхідно усунути. Клінічний ландшафт постійно розвивається, про що свідчить впровадження неінвазивного пренатального скринінгу (NIPS) у багатьох країнах, який дає змогу ідентифікувати СТ не лише пренатально, а й у вагітних жінок [399]. Однак дослідження СТ стикається з такими самими проблемами, як і багато інших рідкісних розладів, — невеликі розміри вибірки, мала обізнаність громадськості та недостатнє фінансування. Більшість наведених тут рекомендацій ґрунтуються на одноцентрових дослідженнях, проведених у розвинених країнах, які мають багато упереджень. Щоб подолати ці бар'єри, потрібні інновації та співпраця. Тривають заходи з міжнародного співробітництва. Створено Європейську довідкову мережу з рідкісних ендокринних захворювань (Endo-ERN) 786, зокрема СТ, міжнародний реєстр для СТ (iCT) (<https://sdmregistries.org/>). У Сполучених Штатах також створено національний реєстр осіб із СТ із залученням багатьох зацікавлених сторін [797]. Ці нові ресурси будуть важливими в дослідженнях, які

краще проводити на великих вибірках з можливістю узагальнення результатів на міжнародному рівні. Однак, оскільки як спадкові, так і соціально-демографічні фактори впливають на фенотипічну мінливість при синдромі Тернера, необхідно буде включити до дослідження різноманітні популяції. Використання і навіть об'єднання вторинних наборів даних може стати ще одним способом отримання більших і різноманітних вибірок пацієнтів із синдромом Тернера, але для цього потрібно встановити фенотипи, що обчислюються, і загальні елементи даних, придатні для цієї популяції. [798]. Завдяки врахуванню генетичних чинників, біомаркерів і чинників довкілля є можливість стратифікувати осіб із СТ для надання індивідуалізованої допомоги. З огляду на наявність багатьох каріотипів при СТ і велику фенотипову гетерогенність у багатьох дослідженнях намагалися стратифікувати ризик появи СТ за каріотипом, але в більшості випадків цього замало. Хоча деякі автори дійшли висновку, що існує кілька недиагностованих випадків СТ [799], ми не впевнені, наскільки поширеним є мозаїцизм 45,X і які (якщо такі є) клінічні вияви мозаїцизму низького рівня. Популяційні геномні біобанки можуть надати нові спостереження осіб із СТ [800], але упередженість відбору здорових учасників, відсутність глибокого фенотипування та пов'язана з віком втрата X-хромосоми в периферичній крові є проблемою в цих дослідженнях [801]. Нарешті, інтеграція фундаментальних наукових досліджень про вивчення синдрому Тернера має вирішальне значення. Моделі синдрому Тернера на тваринах та клітинах можуть поглибити наше розуміння патофізіології, індивідуальної мінливості та потенційних цілей для лікування. В ідеалі, клінічні питання повинні бути основою фундаментальних досліджень, а потім результати фундаментальних досліджень повинні бути інтегровані в клінічну практику в рамках трансляційних досліджень. Інтегрована командна робота є особливо актуальною для рідкісних, мультисистемних, довічних захворювань, таких як синдром Тернера, в яких одна точка зору може ігнорувати важливі деталі. Спільна наукова робота поряд з інноваціями має стати пріоритетом для дослідницької спільноти, яка вивчає синдром Тернера.

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

Продовження в наступному номері