



# Синдромът на Търнър

– опознайте тялото си!

---

КНИГА С ИНФОРМАЦИЯ ЗА СИНДРОМА НА ТЪРНЪР

РЕДАКТОР

Клаус Х. Гравхолт

# Синдромът на Търнър – опознайте тялото си!

КНИГА С ИНФОРМАЦИЯ ЗА СИНДРОМА НА ТЪРНЪР



# Предговор

## Скъпи читателю,

Синдромът на Търнър е комплексно заболяване, което може и трябва да се разглежда от различни перспективи, така че да се доловят и осъзнат всички аспекти на синдрома. Момичетата и жените със синдром на Търнър могат и трябва да живеят живота си по начин, който е възможно най-близо до „нормалния“ начин на живот. За тази цел може да се изисква помощ от различни източници. Следователно е възможно да се наложи търсене на помощ от специалисти в различни области на медицината, като генетика, педиатрия, акушерство и гинекология, ендокринология, кардиология, торакална хирургия, УНГ и други специалисти. Възможно е да има нужда и от психологическа и социална помощ.

Поради това към синдрома на Търнър трябва да се подхожда от холистична гледна точка и вниманието да се насочва към проявата на заболяването през целия живот. През изминалите години научихме много неща за синдрома на Търнър и сега разполагаме с много нови познания за „синдрома на Търнър от раждането до смъртта“.

Книгата, която държите в ръцете си, е резултат от специалния интерес на много страни към момичета и жени със синдром на Търнър, както и от помощта и огромните усилия на голям брой хора. Както се вижда от съдържанието, много автори от Европа и САЩ са допринесли за тази книга.

Книгата може да се чете като едно цяло или като отделни глави, които могат да бъдат прочетени независимо от останалото съдържание на книгата.

Книгата е предназначена да служи за въдъхновение, информация и помощно средство за всеки, който се интересува от синдрома на Търнър.

Тя е написана за момичета и жени със синдром на Търнър, за техните семейства, за общо-практикуващите лекари, които имат пациенти със синдром на Търнър, за педиатрите, които срещат деца със синдром на Търнър, и за всички лекари, медицински сестри и полагачи грижи лица, които имат контакт с хора, страдащи от синдрома на Търнър. Една от целите е да се сведат най-новите научни знания до сведението на всички обикновени хора, които се интересуват от синдрома на Търнър.

Книгата не е предназначена да служи като основен източник на информация за синдрома на Търнър, а като източник, към който може да се обърнете, когато не можете да намерите съответната информация в брошури или интернет пространството. С други думи, целта беше да се създаде специализирана и подробна книга, всяка от главите на която да е посветена на един специфичен аспект на синдрома на Търнър. Амбицията е тя да е източник на последните знания, получени въз основа на изследвания. Съответно, някои от главите са написани на малко по-сложен език. На всички автори бе предоставена свободата да напишат техните глави като се придържат към рамката на Консенсусната конференция за синдрома на Търнър, проведена във Вашингтон, САЩ, през 2006 година, и към приетите на тази конференция консенсусни документи. Следователно информацията в отделните глави отразява достъпните към момента знания в тези области.

Надявам се, че тази книга ще удовлетвори нуждата от информация на по-голямата част от читателите. Желанието беше да се създаде идеалната книга с информация за синдрома на Търнър въз основа на това, което знаем *понастоящем*.

Общото за всички автори е техният искрен интерес към синдрома на Търнър. Повечето от авторите са медицински специалисти, лекари и психолози, но жените със синдром на Търнър и техните роднини също допринесоха много за книгата със своя личен опит за това какво е да имаш и да живееш със синдром на Търнър. Всички специалисти, които участваха в създаването на книгата, са обвързани професионално със синдрома на Търнър.

Искам да благодаря на фирмата Novo Nordisk за безценната подкрепа, която оказа за тази книга. Когато потърсих помощ за книгата, Novo Nordisk незабавно откликна, предоставяйки безусловна субсидия, без която издаването на тази книга нямаше да бъде възможно.

КЛАУС Х. ГРАВХОЛТ  
редактор

# Съдържание

## Част 1 Детство със синдром на Търнър и генетика

- 1. Синдромът на Търнър в детството** \_\_\_\_\_ **12**  
Knud W. Kastrup (Кнуг В. Каструп), катедра по педиатрия, районна болница в Глоструп, Дания
- 2. Спонтанният растеж при момичета със синдром на Търнър** \_\_\_\_\_ **18**  
Rune W. Næraa, Kurt Kristensen (Руне Нераа, Курт Кристиенсен),  
катедра по педиатрия, районна болница в Рангерс, Дания
- 3. Лечение с растежен хормон** \_\_\_\_\_ **22**  
Katharina Main (Катарина Мейн), катедра по растеж и репродукция, болница Rigshospitalet,  
Копенхаген, Дания
- 4. Преходът – от момиче със синдром на Търнър  
към жена със синдром на Търнър** \_\_\_\_\_ **30**  
Line Cleemann (Лин Клееман), катедра по педиатрия, болница Хилербод, Дания
- 5. Пубертетът – преходът между детството и зрелостта** \_\_\_\_\_ **36**  
Kirsten Holm (Кирстен ХОЛМ), катедра по педиатрия, болница Хилербод, Дания
- 6. Хронични заболявания при юношите** \_\_\_\_\_ **44**  
Grete Teilman, Kirsten Holm (Грете Тейлман, Кирстен ХОЛМ), медицински център  
за възрастни, болница Rigshospitalet, Копенхаген, Дания катедра по педиатрия, болница Хилербод, Дания
- 7. Типични признаци при синдром на Търнър** \_\_\_\_\_ **56**  
Marsha Davenport, Anita Azam (Марша Дейвънпорт, Аниита Азам),  
отделение по детска ендокринология, Университет в Чапъл Хил, Северна Каролина, САЩ
- 8. Синдромът на Търнър от генетична гледна точка** \_\_\_\_\_ **66**  
Jun Xu, Christine M. Disteche (Чун Ксю, Кристин М. Дистеш),  
катедра по биомедицински науки, университет Тафтс, МА, САЩ.  
катедри по патология и медицина, Вашингтонски университет, САЩ

## Част 2 Зряла възраст със синдром на Търнър

- 9. Синдромът на Търнър – епидемиология** \_\_\_\_\_ **94**  
Kirstine Stochholm (Кирстен Стокхолм), катедра по медицина, университетска болница в Орхус, Дания
- 10. Вродено сърдечно заболяване при синдром на Търнър** \_\_\_\_\_ **100**  
Melissa I. Loscalzo (Мелиса И. Лоскалзо), катедра по педиатрия, отделение по генетика, Университет в Южна Флорида, САЩ
- 11. Аортни заболявания при синдром на Търнър** \_\_\_\_\_ **108**  
Carolyn Bondy (Каролин Бонди), ръководител на филиала по научноизследователска ендокринология, Национален институт по детско здраве и човешко развитие, Национален институт по здравето, Мериленд, САЩ
- 12. Високо кръвно налягане** \_\_\_\_\_ **116**  
Kristian Havmand Mortensen (Кристиан Хейманг Мортенсен), катедра по медицина, университетска болница в Орхус, Дания
- 13. Заболявания на щитовидната жлеза при синдром на Търнър** \_\_\_\_\_ **124**  
Kerstin Landin-Wilhelmsen (Керстин Ландин-Вилхелмсен), отделение по ендокринология, катедра по вътрешни болести, университетска болница Sahlgrenska, Швеция
- 14. Остеопороза при синдром на Търнър** \_\_\_\_\_ **136**  
Gerard S. Conway (Джерард С. Конуей), катедра по ендокринология, университетски колеж Лондонски болници, Обединено кралство
- 15. Диабет** \_\_\_\_\_ **144**  
Britta Hjerrild (Брита Хьерилд), катедра по медицина, университетска болница в Орхус, Дания
- 16. Стомашно-чревни заболявания при синдром на Търнър** \_\_\_\_\_ **150**  
Laura Mazzanti (Лаура Мацанти), отделение по редки болести, синдромология и аудиология, катедра по педиатрия, болница S.Orsola-Malpighi, Болонски университет, Италия
- 17. Ролята на черния дроб при синдром на Търнър** \_\_\_\_\_ **162**  
Dominique Roulot (Доминик Руло), отделение по хепатология, болница „Авицена“, Франция
- 18. Слух и заболявания на средното ухо при синдром на Търнър** \_\_\_\_\_ **172**  
Malou Hultcrantz (Малу Хулткранц), катедра по отоларингология, Каролински институт, Швеция

## Част 3 Фертилитет и психология

- 19. Лечение с полови хормони** \_\_\_\_\_ **182**  
Claus H. Gravholt (Клаус Х. Гравхолт), катедра по медицина,  
университетска болница в Орхус, Дания
- 20. Качество на живот и полов живот на ранния етап  
от зрелостта** \_\_\_\_\_ **190**  
Jean-Claude Carel (Жан-Клог Карел), катедра по детска ендокринология и диабетология,  
INSERM U690 and Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance,  
болница и университет Robert Debré, Франция
- 21. Психологични и психиатрични аспекти  
при синдром на Търнър** \_\_\_\_\_ **200**  
David H. Skuse (Дейвид Х. Скузе), отделение по поведенчески и мозъчни науки,  
Институт за детско здраве, Обединено кралство
- 22. Фертилитет, спонтанни забременявания и донорство  
на яйцеклетки** \_\_\_\_\_ **218**  
Outi Hovatta (Уми Ховата), Каролински институт, катедра по клинични науки, интервенции  
и технологии, болница Huddinge към Каролински университет, Швеция

## Част 4 Гледната точка на хората със синдром на Търнър

- Възрастни – историята на Дорте** \_\_\_\_\_ **228**  
Дорте Бродерсен
- Юноши – историята на Матилда** \_\_\_\_\_ **231**  
Матилда Ангрупп
- Деца – историята на Сара** \_\_\_\_\_ **235**  
Илзе, Джон, Шарлът, Саймън и Сара Клейр



часм



# Детство със синдром на Търнър и генетика

# ГЛАВА 1

## Синдромът на Търнър в детството

KNUD W. KASTRUP  
(КНУД В. КАСТРУП)  
д-р, бивш консултант  
към катедрата по педиатрия  
на районната болница Глоstrup,  
Копенхаген, Дания



**М**ного родители на момичета със синдром на Търнър се сблъскват с период на изчакване, преди да бъде поставена окончателната стресираща диагноза. Опитът показва, че диагнозата често се поставя късно в детството, юношеството или дори късно в зряла възраст (вижте глава 9 за епидемиологията) и често едва след като отсъствието на растеж става очевидно или други симптоми насочват към тази диагноза.

### *Малки деца*

При бебетата и малките деца характерните белези могат да са много леки; въпреки това често ще има проблеми с растежа след раждането. Често теглото при раждане е по-малко и е последвано от липса на наддаване на тегло и проблеми с храненето. Родителите, преминали през този период, разказват истории за липса на подкрепа и разбиране от страна на здравния персонал, с който са контактували, и дори укорително отношение, че не гледат детето си. След поставянето на диагнозата и получаването на обяснение за проблемите, родителите често се чувстват така, като че ли на плещите им се е стоварило тежко бреме и разказват, че това е много стресов период за тях и живота на тяхното дете.

В случаите, когато диагнозата е поставена рано, важно е родителите да разберат, че момичетата със синдром на Търнър следват свой собствен модел на растеж и те няма да постигнат нищо, ако карат насила детето да яде. Когато проблемите с храненето са много ясно изразени, ще са достатъчни чести хранения с малки количества; предприемането на по-сериозни мерки, като хранене през тръба, е изключително рядко.

Необходимо е да се подчертае, че всички момичета, които демонстрират дългосрочни проблеми с растежа през ранното си детство, трябва да бъдат оценени за синдром на Търнър.

### *Лимфедем и гънка на врата*

Класическите симптоми на синдром на Търнър при новородени момичета са оток на ръцете и върховете на пръстите на краката, както и задържане на течност (едем) в областта на врата (фигура 1). Тези отоци могат силно да варират от геме до геме и могат да се появяват и изчезват по време на детството. Наличието на такива отоци при раждане е силно показание за синдром на Търнър. Отокът се причинява от натрупването на лимфа, която не изтича през лимфните канали, както е нормално, тъй като лимфните съдове са недостатъчно развити. Ноктите често са къси и крехки и, поради отока около тях, често може да е трудно да се избегне раздразването и инфектирането им.

По време на периода, който плодът прекарва в утробата, отокът на врата може да е по-изразен и да разтегне кожата толкова много, че при раждане се наблюдава кожна гънка от врата към рамото. Гънката прилича на крило или старомодна яка. Ако гънката е прекалено опъната, това може да означава, че движението на врата е ограничено. От козметична гледна точка тази гънка също може представлява проблем, но често се изчаква да се види как ще се развият нещата, преди да се вземе решение за операция.

Недостатъчното развитие на лимфните съдове може да се придружава от неправилно развитие на аортата. Аномалиите

### Фигура 1

Вроден оток на ръцете и горната част на стъпалата, дължащ се на недостатъчно развитие на лимфната система



на аортата се разглеждат подробно по-нататък (глава 11). Тук ще отбележим само стеснението (коарктация), което може да е налице на изхода на аортата от сърцето и което може да причинява симптоми в детството. Това стеснение може да доведе до намалено кръвоснабдяване на краката и увеличено кръвно налягане в ръцете. Аномалията може да се открие при всички новородени и затова при всички новородени се проверява дали може да бъде напипан пулс в слабните. Ако случаят не е такъв, трябва да се направи ултразвуково сканиране на сърцето (ехокардиография) и други изследвания при нужда. В изключително тежки случаи може да се наложи операция.

#### *Инфекция на средното ухо*

Друга важна причина за ранното диагностициране е увеличеният риск от повтарящи се инфекции на средното ухо, които в дългосрочен план увеличават риска от

загуба на слуха. Това се случва, защото пътят от устата към средното ухо – Евстахиевата тръба – е недостатъчно развит. Липсата на въздухообмен в средното ухо води до натрупване на течност, което може да е болезнено и да причинява инфекция. Възможно е да се наложи лечение чрез източване. При всички случаи се препоръчва редовно наблюдение от специалист по УНГ и проверка на слуха във връзка с това (вижте освен това глава 18). Нарушеният слух може да доведе до лошо речево възприемане и да попречи на говорното развитие.

#### *Зрение*

Необходимо е да се обръща внимание и на очите, тъй като някои момичета със синдром на Търнър страдат от кривогледство.

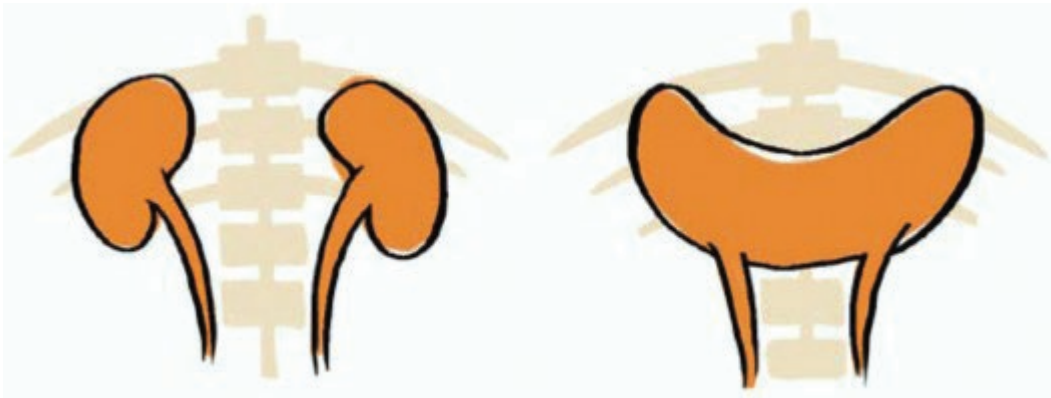
Тъй като е налице повишена тенденция кривогледството да се придружава от галекогледство, препоръчват се редовни проверки от офталмолог с цел избягване на някакво постоянно нарушение на зрението.

#### *Бъбреци и уриниране*

Всички деца, които в детството страдат от честни инфекции на пикочния мехур или инфекции на таза, трябва да се изследват за аномалии на пикочните пътища. В повечето случаи се изисква само ултразвуково сканиране, за да се разбере дали това е така. При момичета със синдром на Търнър по-често се откриват аномалии на пикочните пътища, дължащи се на изменения в таза и стесняване на уретера. Причината за това може да е частичното съединяване на долната част на бъбреците (Фигура 2). Рядко се налага операция, но това зависи от честотата на инфекциите на пикочните пътища

## Фигура 2

На фигурата е представена анатомията на нормален бъбрек и „подковообразен“ бъбрек, какъвто може да се наблюдава при синдром на Търнър.



и тежестта на аномалията. Момичетата с повтарящи се инфекции на пикочните пътища и аномалия на пикочните пътища трябва винаги да се проследяват, независимо от това дали имат синдром на Търнър, или не.

### Растеж

Един от характерните за синдрома на Търнър симптоми е бавният растеж, който се открива чрез отклонение спрямо нормалните криви на растеж за деца. Често това отклонение ще е видимо още при раждането, но от 6-годишна възраст нагоре растежът на повечето момичета със синдром на Търнър ще е под нормалната крива на растеж. За момичета със синдром на Търнър са съставени специални криви, тъй като е доказано, че растежът при синдром на Търнър следва един общ и уникален шаблон. Отклонението от шаблона на растеж е толкова характерно, че веднага трябва да предизвика съмнение за синдром на Търнър, ако тази диагноза все още не е поставена.

Шаблонът на растеж се разглежда подробно по-нататък (глава 2). Тук само ще споменем, че ранното му диагностициране също е важно, тъй като може да се започне лечение с растежен хормон, който има добър ефект в ранното детство. Това лечение може значително да увеличи окончателния ръст.

Причината за намаления растеж не е липсата на растежен хормон, която би могла чрез лечение лесно да доведе до увеличен растеж, а трябва да се търси в генетично определеното изменение на костното развитие. Това изменение може да доведе, освен намаляването на растежа, до анормално изкривяване на гръбнака (кифосколиоза) с широк гръден кош и неправилна позиция на лактите, колената и китките. Тези промени рядко са забележими, но в някои изразени случаи могат да изискват изследване и лечение чрез ортопедична операция.

### *Метаболизъм*

Щитовидната жлеза в предната част на гърлото произвежда тиреоиден хормон, който е необходим за нормалното развитие и растеж на костите. При момичета със синдром на Търнър може да има липса на този тиреоиден хормон. Това води не само до намаляване на растежа, но и до умора и наддаване на тегло. В някои случаи тази липса на тиреоиден хормон се дължи на промени в имунната система, която произвежда антитела; това води до производството на антитела, атакуващи тъканите на собствения си организъм (автоимунитет). Диагнозата се поставя лесно чрез вземане на кръвна проба и лечението с таблетки не е сложно. Автоимунните заболявания се появяват малко по-често при синдром на Търнър и се разглеждат по-нататък (глави 13 и 16); въпреки това липсата на тиреоиден хормон се споменава тук, защото ранното диагностициране и ранното лечение са важни за благосъстоянието и растежа.

### *Училище и учене*

Момичетата със синдром на Търнър имат нормални интелектуални способности. Въпреки това някои от тях могат да имат проблеми с ученето по отношение на математиката, макар езиковите им умения да са нормални. Възможни са проблеми с концентрацията, както и проблеми с пространственото възприемане, които могат да се изразяват като проблеми в шаблоните на движение. Някои момичета посочват, че от време на време се чувстват изолирани и това води до проблеми, свързани със социалните контакти в училище. Съществуват национални и международни групи за подкрепа и контакт, които играят много важна роля за предоставянето на

информация на родителите и момичетата със синдром на Търнър. Те са изключително ценни за осигуряването на приемане и разбиране на проблемите, които биха могли да възникнат, и могат да допринесат за преодоляването на тези проблеми, като по този начин помагат на повечето момичета със синдром на Търнър да водят абсолютно нормален живот. От съществено значение е здравните специалисти, които участват в лечението на пациент със синдром на Търнър, да са запознати със споменатите по-горе проблеми, които се решават най-добре чрез събирането и координирането на необходимите изходни данни от други специалисти.

# ГЛАВА 2

## Спонтанният растеж при момичета със синдром на Търнър



RUNE W. NAERAA  
(РУНЕ НЕРАА)  
г-р, водещ консултант

KURT KRISTENSEN  
(КУРТ КРИСТЕНСЕН)  
г-р, консултант, г.м.

Категора по педиатрия,  
районна болница  
в Рангерс, Дания





По-бавният растеж и по-ниският ръст са характерни белези при момичетата със синдром на Търнър, тъй като се срещат при почти всички (повече от 90%) от тях. Причината за този нисък ръст не е липсата на растежен хормон или други хормони, а изменение в растежните зони на костите. Това изменение се изразява като намалена чувствителност към растежния хормон, поради което е необходимо много по-голямо количество растежен хормон, отколкото при другите момичета, за стимулиране на костния растеж. Това обаче не обяснява всичко, тъй като дори лечението

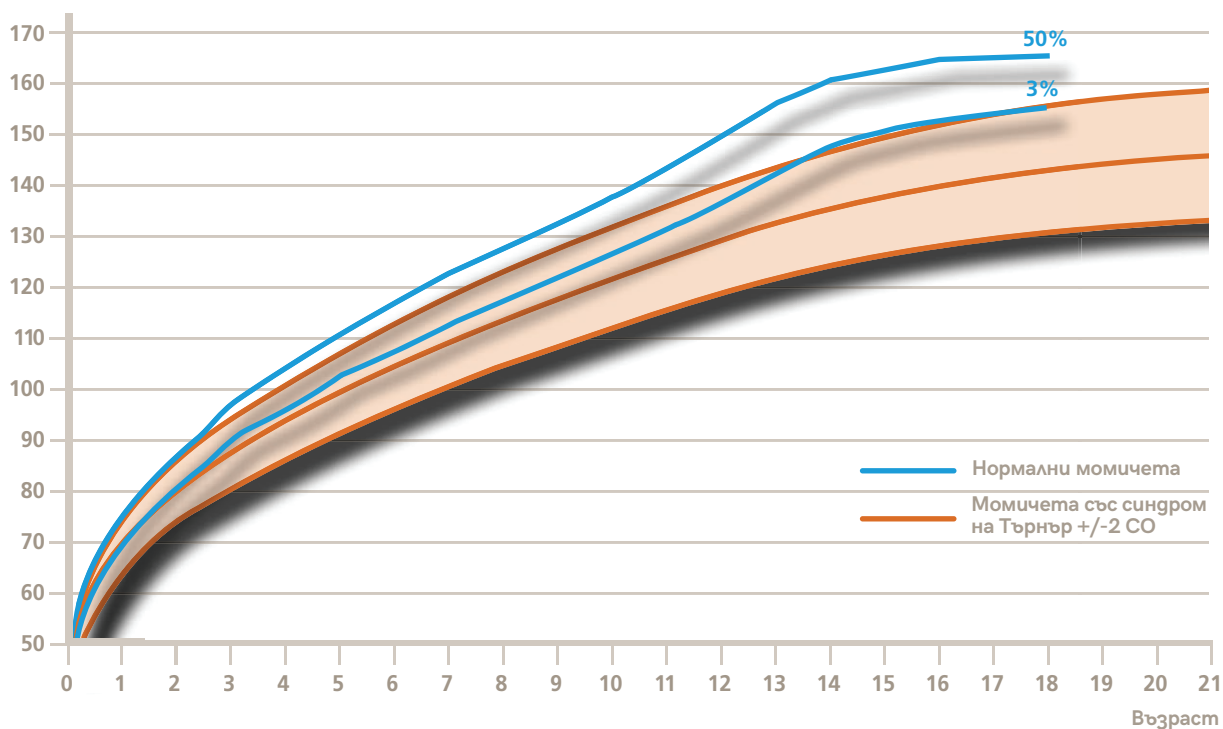
с високи дози растежен хормон нормализира растежа само отчасти. Основната генетична причина е, че детето има само едно копие на ген, обозначаван като „SHOX“ (хомеобокс съдържащ ген на ниския ръст). SHOX генът е разположен в най-отдалечения край на късото рамо на Х хромозомата и произвежда протеин, който играе особено важна роля за растежа и узряването на костите на ръцете и краката.

Намалената чувствителност на растежните зони и отсъствието на гена SHOX кара момичетата със синдром на Търнър да растат „с задействана ръчна спирачка“ по

Фигура 1

Крива на ръст при синдром на Търнър в сравнение с нормалните криви.

Височина (см)



време на периода им на израстване. Освен това повечето момичета не изпитват „изблик“ на растеж през пубертета поради липсата на женския хормон (естроген).

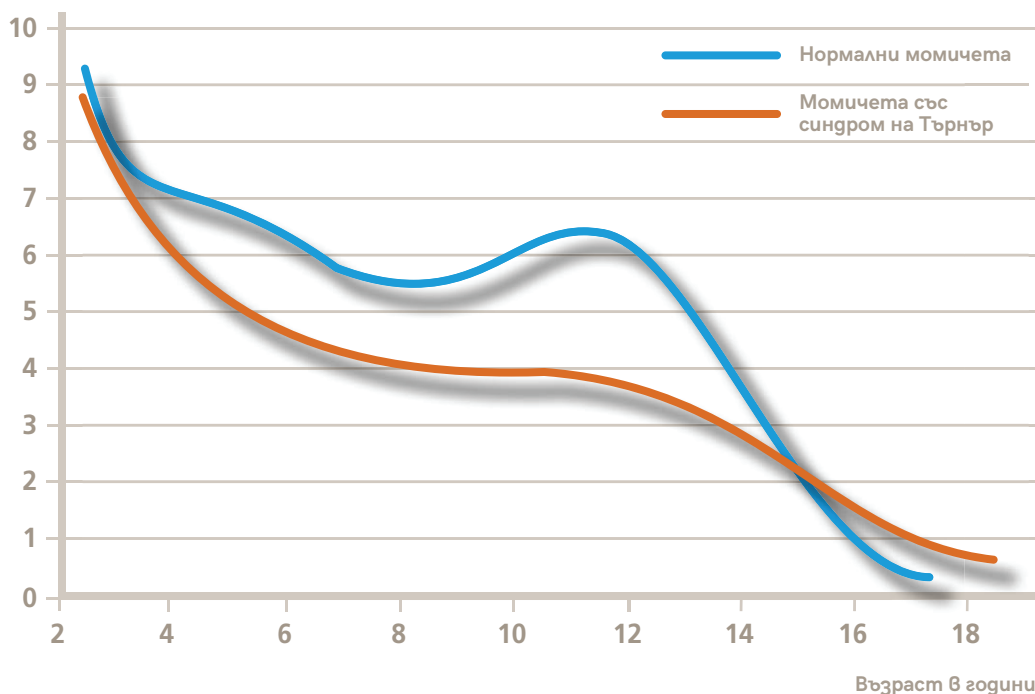
Новородените момиченца със синдром на Търнър често са по-малки от другите новородени момиченца. Момиченце със синдром на Търнър, родено според термина, средно тежи около 2 800 грама в сравнение с нормалното средно тегло от 3 300 грама, и е с височина около 48 сантиметра в сравнение с нормалните 51 сантиметра. Този намален растеж се наблюдава още на ранния етап от бременността. Превременно родените до 32 седмица момиченца със синдром на Търнър са с малко по-нисък ръст и тегло (2). По-бавният

растеж е особено забележим през последните три месеца на бременността и засяга по еднакъв начин височината и теглото (2). След раждането скоростта на растеж през първите години е съвсем малко по-бавна, отколкото при другите момиченца, но след това е очевидно по-бавна (Фигура 2). Едно 12-годишно момиче със синдром на Търнър е по-малко в сравнение с другите момичета, но все пак леко ще ги настигне. Причината е, че в началото на пубертета момичетата обикновено растат по-бързо. Повечето момичета със синдром на Търнър не навлизат в пубертет и поради това не изпитват този „изблик“ на по-бърз растеж. Въпреки това те продължават да растат в продължение на няколко години, след като другите момичета са спрели да растат.

## Фигура 2

Прогресия на темпа на растеж при момичета със синдром на Търнър

Темп на растеж в см за година



Зрелите жени със синдром на Търнър са с около 20 см по-ниски от другите жени. Въпреки това окончателният ръст на всяка жена зависи от ръста на нейните родители, както и при другите момичета. Ако една жена със синдром на Търнър има високи родители, тя обикновено ще е по-висока от другите жени със същия синдром, но все пак ще е с около 20 см по-ниска от сестрите си. Това означава също, че момичетата със синдром на Търнър от различни етнически групи с различен нормален среден ръст не са с еднакъв ръст. Така например жена със синдром на Търнър в Северна Европа е висока средно 147 см, в САЩ – 143 см, а в Япония – 139 см.

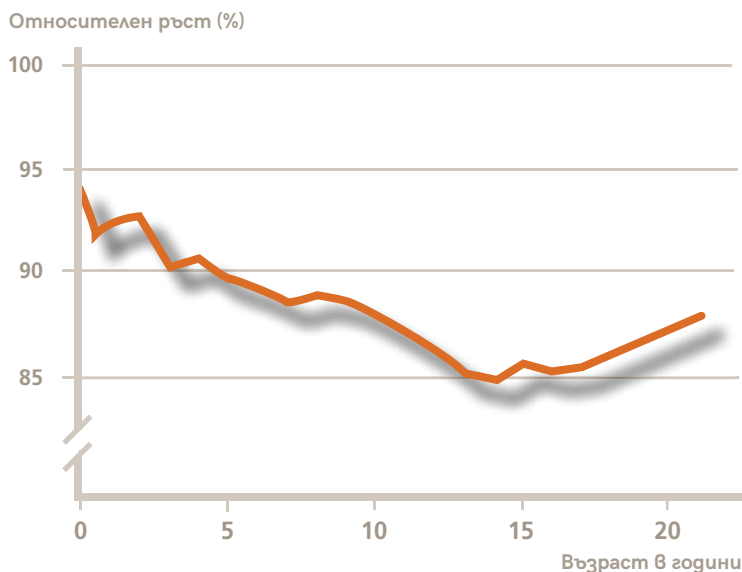
Това нарушение на растежа влияе не само върху ръста, но и върху пропорциите на тялото. Жените със синдром на Търнър обикновено имат къси крака, широко тяло и къс и дебел врат, но ръцете и краката им са с правилен размер спрямо техния ръст. Може да бъде засегнат растежът на определени кости, но обикновено в незначителна степен. Например двете най-крайни кости на ръката (метакарпалните) и крака (метатарзалните) често са по-къси. Освен това, когато момиче със синдром на Търнър изпълва ръцете си, обикновено носещият ъгъл между горната и долната част на ръцете ѝ е по-голям, отколкото при другите момичета, което означава, че то не може да изпълне ръцете си докрай. Често небцето

е разположено високо, което всъщност значи, че гласът ще звучи по-носово. Увеличената тенденция за инфекции на средното ухо при момичета със синдром на Търнър най-вероятно се дължи на ефекти върху растежа на лицевите кости (вижте главата, посветена на слуха). По-слабият растеж на долната челюст често води до вдаване на брадичката навътре и може да причини ортодонтски проблеми. Изкривяването на гръбнака, което също се среща по-често, е друго състояние, можещо да изисква лечение.

В развитите страни терапията с растежен хормон леко промени типичните характеристики на жени със синдром на Търнър, особено по отношение на ръста. Можете да прочетете повече за това в главата, посветена на терапията с растежен хормон.

**Фигура 3**

Прогресия на ръста на типично момиче със синдром на Търнър като процент спрямо ръста на нормалните момичета.



# ГЛАВА 3

## Лечение с растежен хормон

KATHARINA MAIN  
(Катарина Мейн)  
д-р, д.м., консултант,  
асоцииран клиничен изследовател,  
професор, катедра по растеж  
и репродукция,  
болница Rigshospitalet, Копенхаген  
и  
Копенхагенски университет  
Копенхаген, Дания



### *Защо на момичета със синдром на Търнър се предлага растежен хормон?*

**П**овечето момичета със синдром на Търнър не израстват спонтанно до своята генетично планирана височина. Ниският ръст сам по себе си, естествено, не е заболяване, но е възможно да окаже сериозно влияние върху някои хора, както в психологически аспект, така и по отношение на обичайните ежедневни дейности. Все още е спорен въпросът дали ниският ръст оказва някакво влияние върху социалното положение, образователния стандарт и трудовата заетост. Все пак постигането на нормален ръст и развитие понастоящем се смята за полезно за качеството на живот на момичетата със синдром на Търнър (1). През 80-те и 90-те години на миналия век по света бяха проведени много проучвания, които изследваха дали момичетата със синдром на Търнър могат да постигнат по-висок окончателен ръст след прилагане на растежен хормон и резултатите са положителни.

### *Има ли липса на растежен хормон при момичета със синдром на Търнър?*

При повечето момичета със синдром на Търнър няма липса на растежен хормон, но изглежда, че те са по-малко чувствителни към ефектите на растежния хормон върху организма. Ако кривата на спонтанен растеж е по-лоша от очакваната при момичета със синдром на Търнър, т.е. ако растежът е спрял напълно, често лекуващият лекар първо ще провери дали те не страдат от допълнителни заболявания, включително липса на растежен хормон. Това е важно, за да се гарантира, че първо ще бъде започнато подходящото лечение.

### *Какво представлява растежният хормон?*

Растежният хормон е протеин, който се произвежда в хипофизата на всеки човек. Той се произвежда периодично няколко пъти на ден, особено нощем, по време на сън. Както сочи името му, растежният хормон е важен за растежа на децата и юношите. Всъщност обаче растежен хормон се произвежда по време на целия ни живот. Този хормон играе много важна роля и за метаболизма. Той укрепва костите, мускулите, сърцето и кръвообращението и влияе също върху метаболизма на мазнините и въглехидратите. Растежният хормон стимулира черния дроб да произвежда така наречения растежен фактор, IGF-I (подобен на инсулина растежен фактор I), който е един от най-важните фактори за растежа на костите. (Фигура 1).

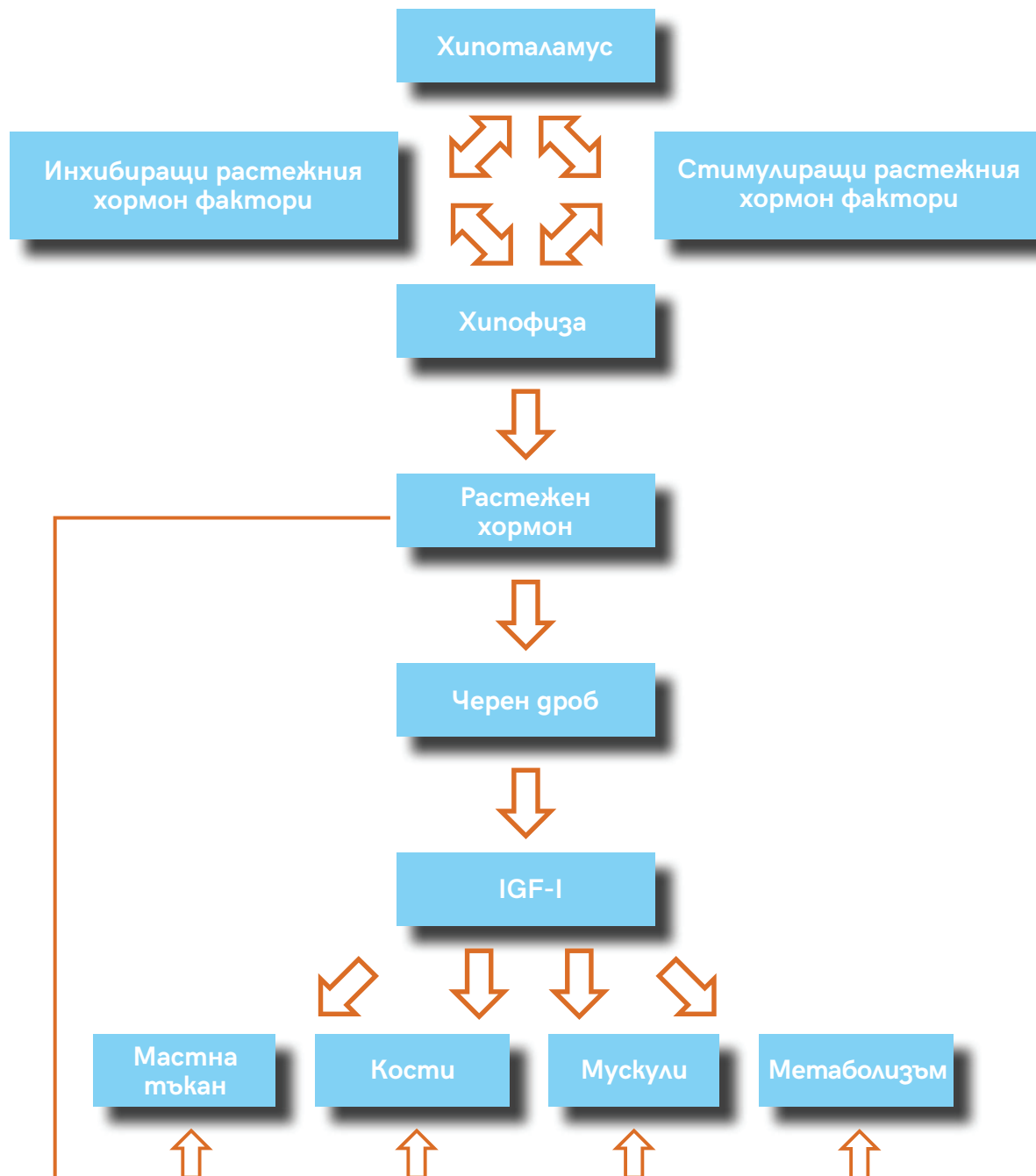
Преди време растежният хормон за лечение е трябвало да се извлича от хипофизата на починали хора. Сега, с помощта на биотехнологиите, растежният хормон може да се произвежда в неограничени количества. Този растежен хормон представлява точно химично копие на естествения хормон на растежа. Понастоящем има няколко фармацевтични фирми, които произвеждат растежен хормон, и техните продукти са абсолютно сравними по отношение на ефекта и ефикасността.

### *Какъв е ефектът на растежния хормон върху окончателния ръст?*

При момичета със синдром на Търнър лечението с растежен хормон увеличава темпа на растеж и очаквания окончателен ръст. Има големи разлики в съобщените стойности на окончателния ръст и има няколко проучвания

Фигура 1

Растежният хормон се произвежда от хипофизата и се регулира от стимулиращи и инхибиращи фактори. Растежният хормон кара черния дроб да произвежда растежен фактор, IGF-I, който оказва влияние върху костите, мускулите и мастните тъкани в организма.



с добри контролни групи. Стойностите на израстване са между 6 и 8 см след 5–7 години лечение. Това израстване зависи от възрастта и височината в началото на лечението, дозата на растежния хормон, продължителността на лечение и ръстът на родителите като изражение на генетично планираната височина. Някои момичета със синдром на Търнър се повлияват по-добре от лечението, други се повлияват в по-малка степен, но не е възможно да се предвиди резултатът с някаква увереност (2).

Като цяло момичетата със синдром на Търнър се лекуват с по-висока доза растежен хормон, отколкото дозата, прилагана при деца с дефицит на растежен хормон, които получават средно 27  $\mu\text{g/kg/ден}$ . Международните препоръки са за начални дози от 54  $\mu\text{g/kg/ден}$ . Тези дози впоследствие се коригират, за да отразят ефекта върху растежа и нивата на растежните фактори в кръвта. Изглежда има ясна връзка между дозата и ефекта: колкото по-голямо количество растежен хормон се прилага, толкова по-голяма е ползата за окончателния ръст. При дози, които са 3 пъти по-високи от тези, прилагани при деца с дефицит на растежен хормон (90  $\mu\text{g/kg/ден}$ ), се съобщава за стойности на окончателния ръст, които са с 16,9 см по-големи от очакваните (3). Някои лечебни центрове не изявяват желание за прилагане на големи дози растежен хормон, тъй като те предизвикват по-високи от обичайните нива на растежни фактори в кръвта. Досега не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции след подобно лечение, но жените със синдром на Търнър продължават да се проследяват.

### *Как се прилага лечението?*

Лечението се прилага под формата на инжекция под кожата веднъж дневно. Препоръчва се инжекцията с растежен хормон да се поставя преди лягане, за да се постигне прилика с естествения ритъм на производство на растежен хормон. Всички препарати с растежен хормон използват „умни писалки“, които улесняват прилагането на растежния хормон. Иглите, използвани за инжектиране, са толкова тънки, че най-вероятно изобщо няма да усетите убождането. Обикновено родителите поставят инжекциите на своите по-малки деца, докато по-големите деца и тинейджъри могат да се справят сами, след като бъдат инструктирани от здравен персонал. Опитът показва, че дори пациенти, които се страхуват от игли или вземане на кръвни проби, могат самостоятелно да се справят с това лечение у дома.

### *Кога лечението започва и се прекратява и трябва ли да правите контролни посещения?*

В повечето случаи лечението започва приблизително на 5–6-годишна възраст и продължава дотогава, докато момичетата спрат да растат, т.е. около 15–16-годишна възраст. Лечението, разбира се, може да бъде спряно и по-рано, ако постигнатият ръст е задоволителен. Лечението може да започне и по-рано, ако се смята, че растежът в ранното детство е много слаб (4).

Някои момичета със синдром на Търнър се диагностицират в късното детство или около началото на пубертета и тогава трябва да се направи индивидуална оценка дали лечението с растежен хормон все още е уместно, или не. Колкото по-дълго се прилага

растежният хормон, толкова по-добри стойности на окончателния ръст се постигат.

По време на лечението детето ще бъде проследявано на всеки 3 до 4 месеца, като ще се измерват неговия ръст и тегло и ще се вземат кръвни проби. От време на време ще се прави рентгенова снимка на лявата ръка за определяне на така наречената костна възраст: измерване на зрелостта на растежните зони на костите. Костната възраст, а не хронологичната възраст на детето, определя колко дълго то ще продължи да расте. По време на лечение с растежен хормон е важно това съзряване да не е прекалено бързо.

#### *Има ли някакви нежелани лекарствени реакции?*

Въпреки че растежният хормон влияе върху много процеси в организма, доказано е, че нежеланите лекарствени реакции по време на лечение са изключително редки и често са временни. Синтетично произведеният растежен хормон за пръв път е представен едва през 80-те години на миналия век, така че дългосрочните ефекти в зряла възраст все още са неизвестни. В началото на лечението с растежен хормон може в частност да се появи оток: задържане на течност в организма, което се наблюдава по ръцете, краката и клепачите. Това се случва по-често при деца с бъбречно и сърдечно заболяване. Появата на оток е временен и безвреден феномен, който често може да бъде избегнат, ако лечението се започне с намалена наполовин доза през първите 2-4 седмици.

По всяко време на лечението може да възникне „псевдотумор церебри“ (доброкачествена интракраниална хипертония): внезапно,

силно главоболие, възможно с повръщане и нарушено зрение. Симптомите са подобни на тези, каквито се наблюдават при менингит, аневризми или мозъчни тумори. Поради това детето трябва да бъде закарано като спешен случай в център за спешна медицинска помощ, за да бъдат изключени тези условия. Ако няма явна причина, симптомите могат да се дължат на растежния хормон и една пауза в лечението ще доведе до бързо изчезване на всички симптоми. Смята се, че „псевдотумор церебри“ се предизвиква от остър дисбаланс на течност в мозъка. След паузата лечението с растежен хормон може да се възобнови без проблеми. „Псевдотумор церебри“ е изключително рядка нежелана лекарствена реакция.

Болестта на Legg-Calve-Perthes е болест на растежните зони на бедрената кост, която при бърз растеж може да стане нестабилна и леко да се движи, което причинява болка. Болестта може да засегне всички деца, особено по време на пубертета, и се появява по-често при момчета. Рискът от тази болест е леко увеличен по време на лечение с растежен хормон. Лечението включва покой до настъпването на заздравяване, но в някои случаи е наложителна операция.

Рискът от рак: растежният хормон изглежда не е свързан с увеличен риск от рак или рецидив на предишно раково заболяване.

Всички деца може да изпитват спонтанни „болки на растеж“ по време на детството и пубертета. Причината за този феномен все още не е напълно изяснена. Болките при растеж обикновено се изразяват като неспокойствие на краката през нощта, което може да се преодолее с нежно масажирание, затопляне или вземане на леки болкоуспокояващи при нужда.



## Фигура 2

Примери за три схеми на растеж при момичета със синдром на Търнър (45X). Е: Очакван ръст, М: Ръст на майката, F: Ръст на бащата, Т: Очакван потенциал на семейството (Планиран ръст), СО: Стандартно отклонение (О СД = средно)

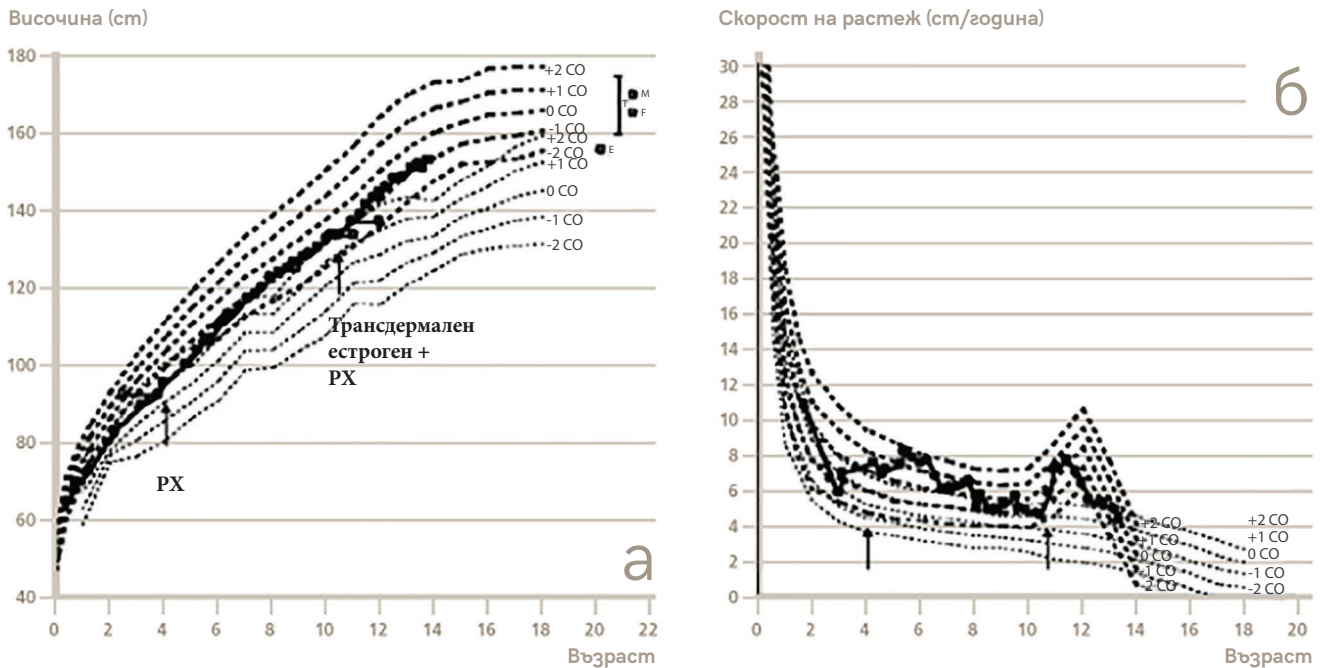
а) Започване на лечение с растежен хормон на 4-годишна възраст; лечението се коригира въз основа на измерванията на IGF-I. Костната възраст е представена като хоризонтални линии (изместена вляво, ако костната възраст е по-малка от хронологичната, и вдясно, ако е по-голяма). Графиката представя височината на здрави датски момичета в горната част и служи като референция за датските момичета със синдром на Търнър, които не са получили лечение, представени в долната част. На 11-годишна възраст е започнат прием на естрогенова добавка под формата на пластири.

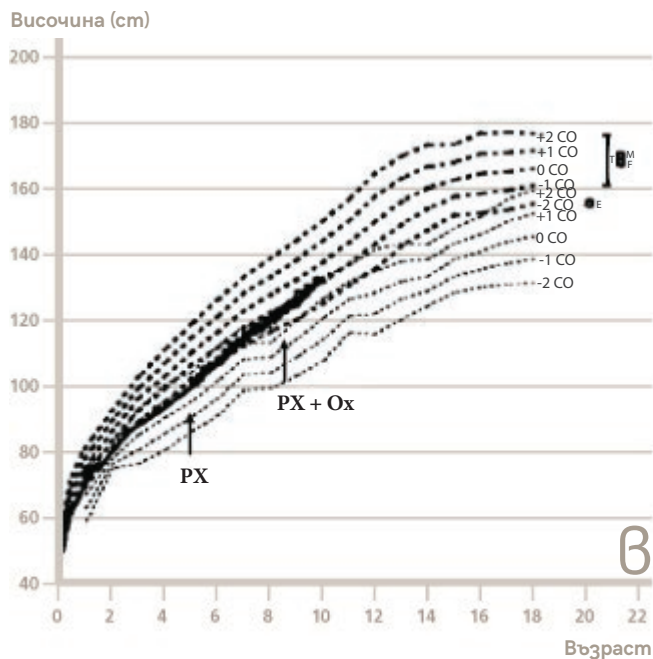
б) Скорост на растеж за същото момиче като (а) по време на лечение с растежен хормон (РХ) и естроген през пубертета.

в) Прогресия на растежа, когато лечение с растежен хормон е започнато на 5-годишна възраст, а лечение с оксандролон на 9-годишна възраст.

г) Скорост на растеж за същото момиче като (в) по време на лечение с растежен хормон (РХ) и оксандролон (Ох)

д) Увеличаване на телогло-за-ръст от детството до зряла възраст. През това време този пациент е лекуван също с растежен хормон и естроген.

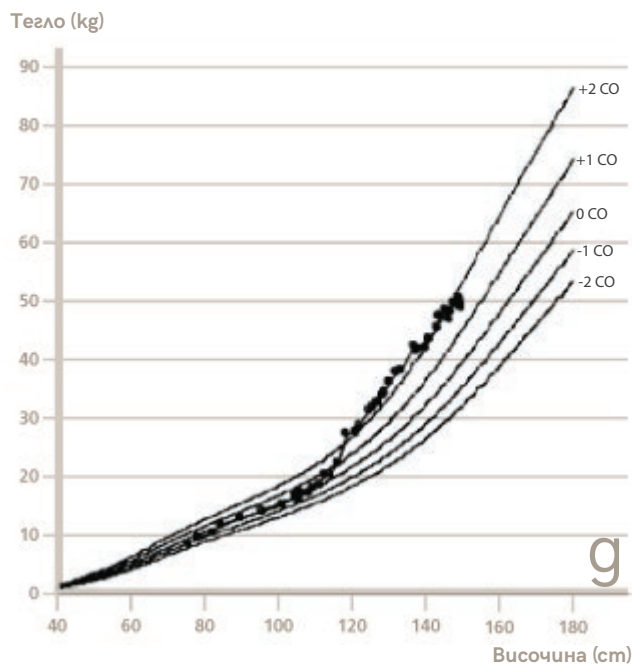
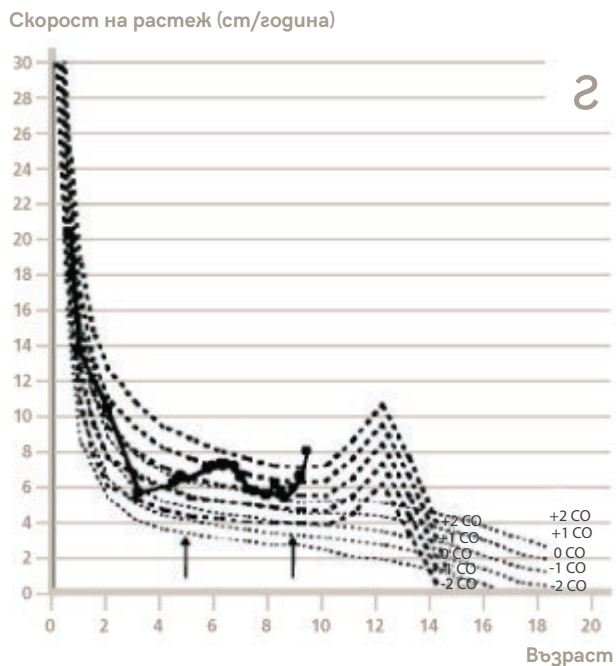




Някои деца ги изпитват по време на лечение с растежен хормон, особено ако то оказва добър ефект. Те обикновено са временни.

Болка в ставите и мускулите: много момичета със синдром на Търнър изпитват дифузна болка и скованост в мускулите и ставите, често без да е възможно да се открият някакви типични признаци на болест. При някои деца и юноши лечението с растежен хормон може да причини подобни симптоми. В тези случаи е важно да се изключи ревматично заболяване при детето.

Растежният хормон намалява чувствителността към инсулин и поради това може да увеличи нивата на кръвна захар.



Следователно метаболизмът на глюкозата се следи внимателно по време на лечението. При възрастни, подложени на лечение с растежен хормон, се наблюдава увеличена честота на поява на диабет (тип 2 или „старчески диабет“), но при деца това е изключително рядко.

Растежният хормон не влияе негативно върху сърцето, кръвното налягане или нивото на мазнините в кръвта. Понастоящем проучванията разглеждат дали дългосрочното лечение с растежен хормон би било от полза за сърдечносъдовите заболявания при жени със синдром на Търнър.

Едно семейство на дете със синдром на Търнър трябва сериозно да обмисли дали лечението с растежен хормон не поставя прекалено голям акцент върху ръста. Лечението би могло да повлияе отрицателно върху усилията да се помогне детето да приеме, че ниският ръст след израстване е абсолютно нормален. Очакванията не трябва да са нереалистични; растежният хормон не е „чудо“, което позволява „моделiranje“ на окончателния ръст.

### *Могат ли всички момичета със синдром на Търнър да получават лечение с растежен хормон?*

В Западна Европа и много други страни лечението на момичета със синдром на Търнър с растежен хормон е одобрено от здравните органи. Това означава, че органите са прегледали всички резултати от наличните проучвания и са счели, че лечението е полезно и безопасно. Това означава също, че в много страни лечението, което е много скъпо, се поема от националната схема за здравно осигуряване. Освен това някои

частни застрахователни планове биха покрили разходите за лечението. В Дания лечението на момичета със синдром на Търнър с растежен хормон се провежда в педиатрични амбулаторни клиники в болници и лекарствата/устройствата се предоставят безплатно на семействата.

### *Трябва ли всички момичета със синдром на Търнър да приемат растежен хормон?*

Лечение с растежен хормон се предлага на всички момичета със синдром на Търнър, но е възможно да има ситуации, при които да се обмисли дали да се избере това лечение, или не. Момичетата със синдром на Търнър и високи родители могат в някои случаи спонтанно да постигнат окончателен ръст, който е в рамките на долната част на нормалния диапазон за здрави момичета. Поради това някои семейства не биха сметнали за необходимо лечение за растеж. В други случаи родителите смятат, че лечението само по себе си, с инжекциите и контролните посещения, би било прекалено стресиращо за момичето и това превишава по значение ползата.

## Литература

1. Bannink EM, Raat H, Mulder PG, de Muinck Keizer-Schrama SM. Quality of life after growth hormone therapy and induced puberty in women with Turner syndrome. *J Pediatr* 2006; 148(1):95-101.
2. Baxter I, Bryant J, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD003887.
3. Van Pareren YK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T et al. Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(3):1119-1125.
4. Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH et al. Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multi-center trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3406-3416.

ГЛАВА

4

# Преходът – от момиче със синдром на Търнър към жена със синдром на Търнър

LINE CLEEMANN  
(ЛИН КЛЕЕМАН)

д-р  
Категра по педиатрия,  
болница Хилеръог,  
Хилеръог, Дания



### *Какво се има предвид под преход?*

**П**реход означава „преминаване от едно състояние в друго“. По отношение на синдрома на Търнър преходът означава, че човекът преминава от проследяване в детско отделение към проследяване в отделение за възрастни. Това не е внезапен и бърз преход, той се осъществява в продължение на няколко години, по време на които младият човек и неговите родители, заедно с педиатъра, спират посещенията си в детското отделение и планират бъдещото проследяване в отделението за възрастни.

### *Защо е необходимо да знаем нещо за този преход?*

Преходът е важен. Вие ще имате синдром на Търнър през целия живот и той е свързан с увеличен риск от редица усложнения. С някои усложнения може да се родите, други могат да се появят в детството, а трети – едва в периода на зрялата възраст. Дали ще получите или не някакви усложнения, какви точно и до каква степен ще Ви засегнат е различно при отделните момичета. Когато приключите посещенията в детското отделение, възможно е да имате усложнения, които все още ще трябва да се проследяват и лекуват; възможно е да има усложнения, които ще трябва да се изследват по време на юношеската и зрялата възраст. Поради това преходният период е важен мост между детството и зрялата възраст и той трябва да се пригоди спрямо всяко едно момиче и неговите желания и мечти.

### *Как се осъществява преходът при синдром на Търнър?*

Към момента няма общ преходен план, който да се прилага към всички момичета със синдром на Търнър, независимо в коя страна живеят. В Дания има местни указания в различните детски отделения, но те могат много да се различават. Това означава, че проследяването на един възрастен човек днес се осъществява от много различни видове лекари за възрастни, като гинеколози, специалисти по репродукцията, ендокринолози или общопрактикуващи лекари.

Лекарите в други страни са изучили и написали статии за прехода при синдром на Търнър (1-5). През 2006 година редица водещи лекари по света, занимаващи се с изследване на синдрома на Търнър, се срещнаха и обсъдиха най-добрите методи на лечение. Това доведе до изработването на международни указания, които включват кога и как преходът трябва да се осъществи и какво трябва да включва периодът на прехода (6).

### *Кога трябва да се осъществи преходът?*

Преходът при синдром на Търнър трябва да бъде детайлно планиран както по отношение на това колко трябва да продължи, така и по отношение на това какво трябва да включва. Той трябва да започне през ранния пубертет, т.е. на възраст около 12-13 години, в момента на започването на лечение с женски полови хормони и в момента, когато лечението с растежен хормон трябва да приключи (5). Окончателното напускане на детското отделение за повечето момичета ще е на възраст около 16-18 години, когато спират да растат на височина и пубертетът е приключил.

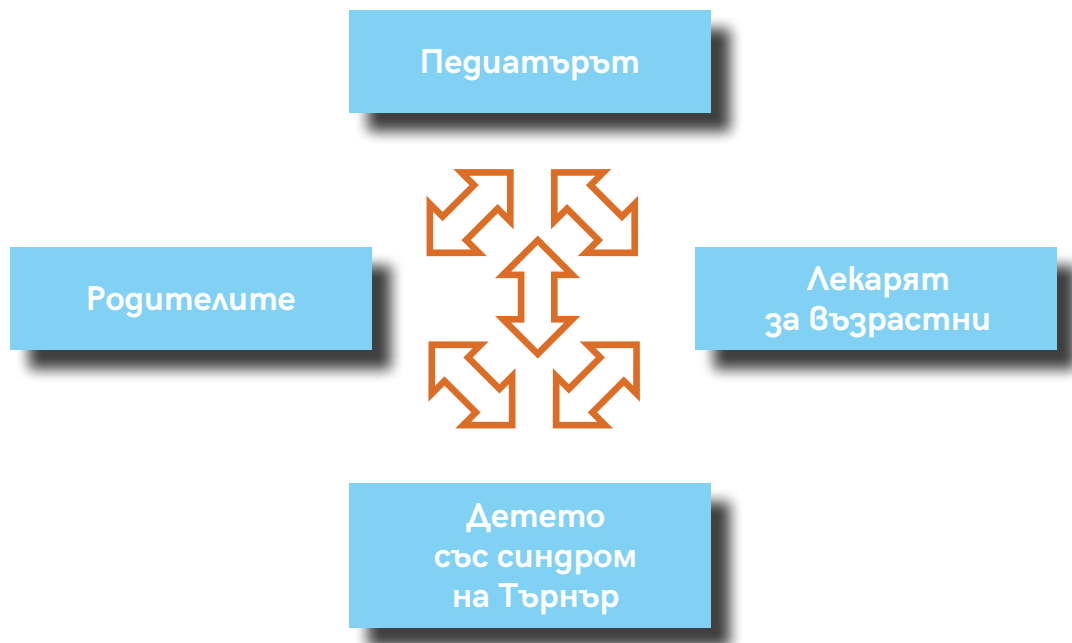
*Как трябва да се осъществи преходът?*

Израстването на височина с растежен хормон в детството е един от най-важните аспекти, които трябва да се проследяват в детското отделение при по-голямата част от момичетата със синдром на Търнър. В началото на преходния период, на възраст 12–13 години, израстването на височина се заменя от пубертета като най-важен аспект, т.е. развитието на гърдите, половото окосмяване и появата на първата менструация (5). По време на преходния период е естествено родителите да се отдръпват все повече и повече назад, а за

младия човек – да се учи самостоятелно да носи отговорност за своето здраве и усложненията, които е възможно да има вследствие на този синдром (6). След дългогодишни посещения на детското отделение и, в повечето случаи, ежедневни инжекции с растежен хормон, повечето деца със синдром на Търнър гледат напред с надеждата да бъдат свободни и независими. Важно е обаче те да разбират защо трябва да продължават да посещават лекарския кабинет и да бъдат проследявани, както и да се научат как сами да се грижат за себе си, така че да се чувствуват добре и здрави (6).

**Фигура 1**

Комуникация по време на прехода.



### Какво трябва да включва преходът?

По време на преходния период състоянието на всяко момиче се оценява от гледна точка на:

- Функцията на техните яйчници предвид развитието през пубертета и необходимостта от лечение с женски полови хормони.
- Усложненията, възникнали в детството, които изискват постоянно проследяване и лечение (напр. вродено сърдечно заболяване, вродени бъбречни аномалии, хронични инфекции на средното ухо, оток на стъпалата и краката).
- Рисковете от усложнения в зряла възраст (излишно тегло, диабет, аномално слаб метаболизъм, повишени нива на мастни вещества в кръвта, цъолиакция (алергия към глутен), повишено кръвно налягане, дилатация на аортата, влошен слух, остеопороза).
- Психосоциалното функциониране (зрялост, самооценка, училище, обучение, приятели, гаджета).

Въз основа на тези резултати се провеждат подходящи изследвания и лечения и, в края на преходния период, момичето със синдром на Търнър, педиатърът и лекарят за възрастни, който ще поеме бъдещото проследяване, заедно изготвят личен план за здравето. Личният здравословен план, в написването на който е въвлечен младият човек, увеличава шансовете за това, че момичето ще се придържа към него и ще продължи контролните посещения и в зряла възраст. Това ще доведе също и до поддържането на най-доброто възможно здравословно състояние като възрастен човек (5).

В допълнение към това, по време на преходния период ще е налице постоянна нужда от съвети и информация, които трябва непрекъснато да се адаптират спрямо съзряването и нуждите на момичето. Това би могло да включва такива теми, като:

- Какво означава да си възрастен със синдром на Търнър.
- Ползите от непрекъснатото проследяване като възрастен.

## Фигура 2

Комуникация след прехода.





- Препимущества и недостатъците на лечението с женски полови хормони.
- Непреднамереното безплодие и вариантите за лечение (донорство на яйце-клетки, осиновяване).
- Полов живот, контрацепция (според изискванията), предавани по полов път инфекции.
- Варианти за преместване от дома, образование и работа в бъдещето.
- Социални отношения (приятели от мъжки и женски пол, гаджета).

### *Какво е важно за добрия преход?*

Синдромът на Търнър не е просто заболяване и може да е много комплексен, с редица усложнения, които засягат жените с този синдром през целия им живот. Затова е добре синдромът и преходният период да се разглеждат като едно цяло и да се разбере, че често ще се изискват знанията на няколко различни лекари (2). Важните за един добър преход области са координацията и комуникацията (Фигури 1 и 2). Лекарят, който ще поеме случая от педиатъра, трябва да е специалист, който се интересува от синдрома на Търнър, и той трябва също да координира настоящите и бъдещите нужди на всяка жена с други специалисти за изследвания и лечение. Следователно специалността на лекаря през зрелия период не е от особено значение (7). Може да се обсъди дали проследяването по време на зрялата възраст е най-добре да се извършва в мултидисциплинарни клиники, разположени централно в основни болници, или в децентрализирани клиники с няколко специалности, намиращи се в по-малки болници, или частни практики. Независимо от местоположението, важно е координиращият лекар да познава много добре местната мрежа от партньори със

съответните специалности и, също така, да знае кои усложнения ще изискват бъдещо насочване към основна, централна болница.

### *Има ли нужда от общ национален или международен план за прехода при синдрома на Търнър?*

Проучванията в чужбина показват, че ако за младото момиче със синдром на Търнър не е съставен общ план за здравето по време на преходния период, съществува голям риск от това, че то няма да прави контролни посещения като възрастен човек (4). Освен това много жени със синдром на Търнър посочват, че имат симптоми на редица усложнения (3). Липсата на проследяване следователно е много неудачна и може да доведе до забавяне на лечението на усложнения поради късното им откриване. Това, от своя страна, може да доведе до понижено качество на живот, повече и вероятно по-лоши заболявания и, накрая, до по-голям риск от смърт вследствие на някои от тези усложнения (4). Няма налични проучвания от всички страни за прехода при синдром на Търнър, така че не можем да кажем със сигурност какво се случва с жените със синдром на Търнър след като приключат посещенията си в детското отделение. Не е известно дали те като възрастни продължават да посещават лекар за проследяване, колко често го правят и за какви заболявания се изследват. Много е съществено на момичетата и жените със синдром на Търнър, и на техните семейства, да се предостави повече информация за прехода. Важно е също лекарят и другите хора да са запознати с желанията и мечтите на жените със синдром на Търнър и с тяхното качество на живот. Следователно съставянето на общи национални указания за преходния период при синдром на Търнър,



които се базират на международните указания (6), би било от полза за момичетата и жените със синдром на Търнър, за техните семейства, техните лекари и за гарантирането на добро лечение за жени на всяка възраст със синдром на Търнър.

## Литература

1. Saenger P. Transition in Turner's syndrome. Growth Horm IGF Res 2004 Jun;14 Suppl A:S72-S76.
2. Conway GS. Considerations for transition from paediatric to adult endocrinology: women with Turner's syndrome. Growth Horm IGF Res 2004 Jun;14 Suppl A:S77-S84.
3. Verlinde F, Massa G, Lagrou K, Froidecoeur C, Bourguignon JP, Craen M, et al. Health and psychosocial status of patients with Turner syndrome after transition to adulthood: the Belgian experience. Horm Res 2004;62(4):161-7.
4. Pedreira CC, Hameed R, Kanumakala S, Zacharin M. Health-care problems of Turner syndrome in the adult woman: a cross sectional study of a Victorian cohort and a case for transition. Intern Med J 2006 Jan;36(1):54-7.
5. Rubin KR. Turner syndrome: transition from pediatrics to adulthood. Endocr Pract 2008 Sep;14(6):775-81.
6. Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group. J Clin Endocrinol Metab 2007 Jan;92(1):10-25.
7. Donaldson MD, Gault EJ, Tan KW, Dunger DB. Optimising management in Turner syndrome: from infancy to adult transfer. Arch Dis Child 2006 Jun;91(6):513-20.

# ГЛАВА 5

## Пубертетът – преходът между детството и зрелостта

KIRSTEN HOLM  
(КИРСТЕН ХОЛМ)<sup>1</sup>

GRETE TEILMANN  
(ГРЕТЕ ТЕЙЛМАН)<sup>2</sup>

<sup>1</sup> д-р, д.м., консултант  
към катедрата по педиатрия,  
болница Хилербод, Хилербод, Дания

<sup>1</sup> д-р  
медицински център за възрастни  
Rigshospitalet  
Копенхаген, Дания



**М**ного момичета със синдром на Търнър смятат пубертета за особено предизвикателство – той не се появява сам по себе си, но изисква външна помощ. За повечето деца и юноши пубертетът е важно събитие и период в техния живот, което те очакват с копнеж, тревога, радост и безпокойство. Този процес, който отнема няколко години, по време на които детето съзрява в духовен, физически и социален аспект и се превръща във възрастен човек, е труден, забавен, но и уязвим период, през който повечето юноши имат много въпроси и мисли.

Това е период от живота, по време на който е трудно да бъдеш различен от своите връстници. Момичетата, при които пубертетът започва рано с развитие на гърдите, полово окосмяване и поява на менструация, често са срамежливи и усещат, че е трудно да си първият, който е различен. По подобен начин момичетата, които се развиват късно, страдат от чувството, че са различни и аутсайдери.

Момичетата със синдром на Търнър често принадлежат към втората група. Почти 70–85% изпитват чувството, че пубертетът не започва автоматично. Някои имат чувството, че пубертетът е започнал, но след това развитието спира. И двете групи изискват лечение с полови стероиди за стимулиране растежа на гърдите и матката. Почти 90% се нуждаят от лечение с полови хормони (1). Причината за тази липса на пубертетно развитие при момичетата със синдром на Търнър се крие в яйчниците. Момичетата имат яйчници, но докато яйчниците на момичетата с нормално пубертетно развитие са пълни с малки фоликули, които произвеждат полови

хормони, яйчниците на момичетата със синдром на Търнър често са много по-малки и фоликулите са заменени от съединителна тъкан, която не може да произвежда необходимите за нормалното пубертетно развитие хормони. Фоликулите са налице по време на ранното фетално развитие, но тъй като момичетата със синдром на Търнър нямат две нормални X-хромозоми, фоликулите често умират по време на втората половина от бременността и ранното детство. Последните проучвания обаче показват, че фоликули присъстват при повече момичета със синдром на Търнър, отколкото се смяташе досега.

## Защо са важни половите хормони?

Най-важният полов хормон при момичетата и жените се нарича естроген. Естрогенът е важен за много от функциите на организма и поради това справянето без него е много трудно. Основната част от естрогена в организма се образува от яйчниците, но малки количества се образуват и от надбъбречните и мастните тъкани.

### *Развитие на гърдите*

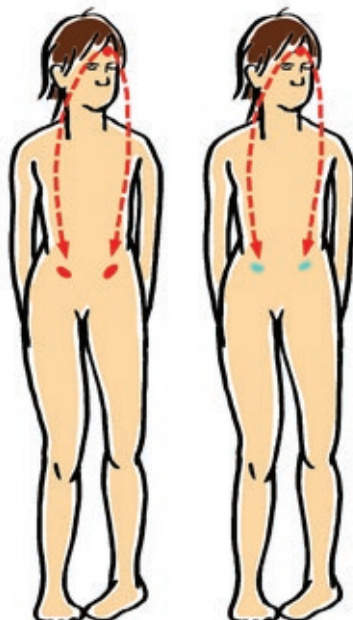
Развитието на гърдите при момичетата зависи от наличието на естроген в организма. Нормалното пубертетно развитие (и предпочитаният процес на развитие при момичета със синдром на Търнър, които не влизат автоматично в пубертета) започва с производството на много малки

## Фигура 1

Хипофизата е малка жлеза с размера на грахово зърно в мозъка, която произвежда хормоните FSH и LH в началото на пубертета.



Яйчниците се повлияват от FSH и LH и започват да растат и да произвеждат естроген.



При момичетата със синдром на Търнър хипофизата също произвежда FSH и LH.

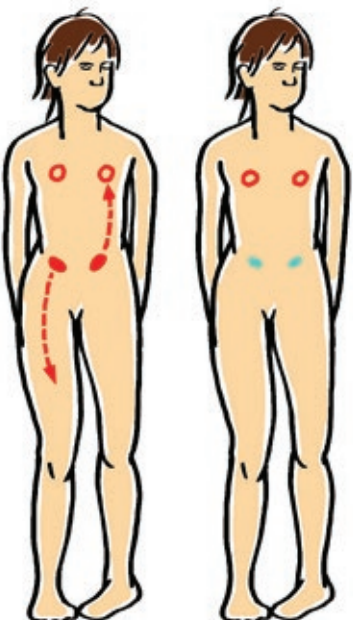


Яйчниците обаче не реагират на FSH и LH, защото са по-малки и съдържат съединителна тъкан. Затова яйчниците произвеждат много малко естроген.

Яйчниците секретират естроген.



Естрогенът влияе върху костите, гърдите, матката, мозъка, сърцето и кръвоносните съдове.



При момичета със синдром на Търнър яйчниците секретират прекалено малко естроген.

Естроген може да се прилага под формата на таблетки или пластири. Това означава, че костите, гърдите, матката, мозъкът, сърцето и кръвоносните съдове могат да се развият така, както при другите момичета.

количества естроген, които стимулират зърната и по-късно млечните жлези да растат (Фигура 1). Нормалното развитие на гърдите започва на възраст около 11 години и се изискват няколко години, за да придобият гърдите „възрастната“ си форма. За момичета със синдром на Търнър, които се нуждаят от медицинско лечение за развитието им, е важно това лечение да започне с много малки дози естроген, които постепенно се увеличават. Ако в началото дозите са прекалено високи, то може да доведе до прекалено бързо развитие на зърната в сравнение с останалата част на гърдите, които поради това няма да се развият така хармонично, както биха се развили. Това може да се окаже изключително трудно за коригиране на по-късен етап.

### *Матка*

Естрогените са отговорни за растежа и формата на матката и за това тя да е в състояние да расте по-късно, по време на бременност. Матката е мускул, който преди навлизането в пубертета е много малък по размер. Когато матката изпитва влиянието на естрогените от яйчиците, тя започва да расте, докато не достигне размера на малка круша. След като слизестите мембрани, обвиващи матката, са били изложени на въздействието на естрогени дълго време, започва менструацията. Средната възраст за първата менструация при момичетата е около 13 години и тя се появява приблизително 2–2,5 години след началото на развитието на гърдите. По време на менструацията слизестата мембрана, обвиваща матката, се излющва. Редовните менструални цикли изискват веднъж месечно овулация и много момичета нямат редовен цикъл в продължение на няколко години след първата менструация.

При момичета със синдром на Търнър е за предпочитане да се симулира възможно най-точно естественият процес. При момичета със синдром на Търнър обикновено матката се формира по нормален начин, но изисква женски полови хормони, за да се развива, така че на по-късен етап от живота да е подходяща за бременност.

Около 2–5% от момичетата със синдром на Търнър забременяват без медицинска намеса, докато другите се нуждаят от донорство на яйцеклетки (т.е. яйцеклетка от друга жена), за да забременеят. В последните години основният фокус е върху това как най-добре да се подпомогне терапията с полови хормони, за да се гарантира, че матката расте и има най-добрия потенциал за износване на една бъдеща бременност.

### *Растеж*

Като правило може да се каже, че естрогените в малки количества влияят положително на растежа, докато големите количества естроген стимулират затварянето на костните зони на растеж, като по този начин спират растежа. Засиленият растеж, който възниква при нормалното пубертетно развитие, е един от процесите, които се дължат на взаимодействието между растежния хормон, метаболитните хормони и половите хормони.

Ефектите на половите хормони върху растежа могат да са важен фактор за вземане на решение за започване на лечение с естроген при момичета със синдром на Търнър. Ако е вероятно момичето да постигне много нисък окончателен растеж на височина, за предпочитане е да се отложи за известно време лечението с полови

хормони, така че терапията с растежен хормон да действа по-продължително време, преди половите хормони евентуално да затворят костните зони на растеж.

Като алтернатива момичето може да иска да се развива със същата скорост, като връстниците си, и поради това да иска да започне лечението по-рано. Често ще се налага да търсите баланс между различните нужди, за да намерите най-доброто решение за момичето.

### *Форма на тялото*

Женските полови хормони са важни за развитието на женска форма на тялото и разпределението на мазнините.

### *Костна плътност*

Естрогените играят важна роля за усвояването и поддържането на калций в костите, като по този начин се предотвратява появата на остеопороза.

### *Кръвоносни съдове*

Естрогените са важни за структурата на кръвоносните съдове и могат да предотвратят ранни стадии на атеросклероза. Все още не се знае със сигурност кой е най-добрият вид или каква е оптималната продължителност на лечението с естроген при момичета със синдром на Търнър, за да се предотврати развитието на болести на сърцето и кръвоносните съдове, но проучванията показват, че естрогените оказват положителен ефект върху кръвното налягане, нивата на холестерол и дебелината на стените на кръвоносните съдове (2).

### *Мозък*

Добре известно е, че половите хормони влияят върху развитието на мозъка. По време на пубертета мозъчната структура претърпява драматични промени. Това развитие и съзряване на мозъка е важно за съзряването на мисловните процеси, емоциите и социалните умения, които са от съществено значение, ако юношата трябва да се развива и да е в състояние сам да се грижи за себе си, да управлява живота си и да взаимодейства в социалните мрежи с други млади хора (3-4).

## Кога е най-добре да се започне лечение с полови хормони при момичета със синдром на Търнър, които не влизат спонтанно в пубертета?

По същество, няма прост отговор на този въпрос. В идеалния вариант лечението с полови хормони трябва да започне по същото време, когато започва пубертетът

Фигура 2

Лечение с полови хормони на момичета със синдром на Търнър, които не изпитват нормално пубертетно развитие. Лечението се прилага или под формата на таблетки, или под формата на пластири за трансдермално приложение.

Естествените полови хормони са за предпочитане пред синтетичните съединения.

Лечението с полови хормони не предпазва от забременяване. За предпочитане е да не се използват перорални контрацептиви при тинейджърите, тъй като съдържанието на естроген е прекалено високо и може да окаже отрицателни ефекти върху растежа; освен това ефектът срещу остеопороза не е сигурен.

Възраст	Предлагано лечение	Таблетки	Пластири
<12	Признаци на естествено пубертетно развитие. Кръвни проби за хормони (FSH)		
12-13	Липса на спонтанно пубертетно развитие, повишен FSH	Човешки естрадиол 0,25 mg дневно	Депо пластири с естрадиол 25µg/24 часа. Четвърт пластир = 6,25 µg дневно
12,5-15	Постепенно увеличаване на дозата естроген, в зависимост от развитието	Повишаване до дозата за възрастни (2-4 mg естрадиол дневно)	Повишаване до дозата за възрастни 100-200 µg дневно
14-16	Започване на циклично лечение с прогестерон след 2-годишно лечение с естроген или при проби на кръвене	Комбинирани продукти с естроген и гестаген, напр. Trisekvens	Трансдермалното лечение с естроген се допълва или с таблетки (5-10 mg) 10 дни от месеца, или с трансдермално лечение с прогестерон
14-30	Непрекъснато хормонално лечение с пълната доза, тъй като нормалното производство на естроген достига максимума си на възраст 15-30 години	Може да се обмисли преминаване към перорални контрацептиви (вижте по-долу)	
30-50	Непрекъснато лечение с естроген за противодей- ствие на риска от остеопороза и за поддържане на женствеността		
>50	Непрекъснато лечение с полови хормони в зависимост от рисковите фактори за жени в менопауза		

при връстниците. Лечението трябва да се прилага така, че развитието на гърдите да е задоволително от козметична гледна точка. Същевременно лечението трябва да подsigурява най-добрите условия за растеж и лечение с растежен хормон, т.е костните зони на растеж не трябва да се затварят прекалено рано. Матката

трябва да расте, така че да може да износи бременност, когато това стане необходимо, а лечението с естроген трябва да гарантира развитието на здрави кости, за да не се появи остеопороза на ранна възраст. Лечението с естроген трябва също да влияе положително на мозъка, така че момичето да е със същото ниво на развитие, каквото е

това на нейните връстници и, накрая, важно е лечението да влияе благоприятно върху кръвоносните съдове и кръвното налягане.

Необходимо е да се постигнат много задоволителни резултати от лечението. За щастие много от проучванията са текущи, така че ние непрекъснато придобиваме все повече и повече знания, но за съжаление не знаем всичко и има още много какво да научим. Фигура 3 представя общ преглед на ефектите на хормоните.

Към момента се препоръчва лечението с полови хормони да започне на възраст около 12 години, ако момичето не показва признаци на развитие на гърдите и ако кръвните изследвания сочат, че няма признаци на спонтанно пубертетно развитие. Целта е симулиране на естественото пубертетно развитие, доколкото това е възможно.

Принципите на това лечение с полови хормони се базира на малки дози естроген, които постепенно се увеличават в продължение на последващите години в зависимост от чувствителността на момичето към естроген. На фигура 2 е представена предлаганата схема на лечение с полови хормони за момичета със синдром на Търнър. В частност се измерва ефектът на лечението върху развитието на гърдите, растежа и съзряването на костите. Кръвните изследвания обаче могат също да са полезни (естроген, FSH и LH). След около 2 години, или когато започне менструацията, лечението се допълва с друг хормон (прогестерон), който се прилага 10 -14 дни от месеца, за да се гарантира, че ендометриумът, обвиващ матката, се излюшва и се появяват редовни цикли. Една от причините за изчакването на минимум 2 години преди започването на лечение

с прогестерон е осигуряването на най-добрите условия за развитието на гърдите и растежа на матката.

Хормоналното лечение може да се прилага под формата на таблетки или пластири. Практиката от дълги години до сега е да се дават таблетки. Предимството на лечението с таблетки е лесният прием на таблетките, но недостатъкът е, че естрогените се усвояват от черния гроб и се превръщат в други естрогенови съединения. Лечението с пластири придобива все по-голяма популярност.

Както при всички лекарства, възможни са нежелани лекарствени реакции. При лечение с естроген са наблюдавани наддаване на тегло, оток и чувствителност на гърдите, главоболие и депресия, а при лечение с гестаген - промяна на телото, чувствителност на гърдите, промени в настроението и нередовна менструация. Важно е да знаете, че момичетата със синдром на Търнър, които са подложени на лечение поради липса на пубертетно развитие, получават като добавка хормони, които организъмът сам не е в състояние да произведе. Поради това това лечение не може да се сравнява с хормоналното лечение на жени в менопауза. Това е абсолютно различно състояние с доста различен профил на нежелани лекарствени реакции.

На момичетата със синдром на Търнър, които нямат естествено пубертетно развитие, трябва със сигурност да се предложи хормонално лечение. Предизвикателството е в нагаждането на лечението спрямо всяко отделно момиче с цел оптимизиране на резултата с най-малко нежелани лекарствени реакции.



Фигура 3

Значението на половите хормони за отделните органи.

Хормон	Кости	Гърди	Гърди	Яйчници	Сърце и кръвоносни съдове	Мозък
Естроген	Малки дози: Увеличава теглото. Високи дози: Затваря растежните зони на костите. Предотвратява развитието на остеопороза	Стимулира растежа на гърдната млечна жлеза	Стимулира растежа на матката сама по себе си. Стимулира растежа на маточния ендометриум	Няма ефекти върху яйчниците	Намалява кръвното налягане и предотвратява развитието на атеросклероза	Влияе върху когнитивното, емоционалното и социалното съзряване.
Гестаген			Предизвиква менструация чрез излющване на ендометриума от матката	Няма ефекти върху яйчниците		

Литература

1. Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner syndrome study group. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(1):10-25.

2. Ostberg JE, Storry C, Donald AE, Attar MJ, Halcox JP, Conway GS. A dose-response study of hormone replacement in young hypogonadal women: effects on intima media thickness and metabolism. Clin Endocrinol (Oxf) 2007; 66(4):557-564.

3. Carel JC, Elie C, Ecosse E et al. Self-esteem and social adjustment in young women with Turner syndrome--influence of pubertal management and sexuality: population-based cohort study. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(8):2972-2979.

4. Davenport MI. Moving toward an understanding of hormone replacement in adolescent girls. Looking through the lens of Turner Syndrome. ANN N.Y: Acad Sci 2008; 1135: 126-37

ГЛАВА

6

# Хронични заболявания при юношите

GRETE TEILMANN

(ГРЕТЕ ТЕЙЛМАН)<sup>1</sup>

DORTHE MEINIKE

(ДОРТЕ МЕЙНИКЕ)<sup>1</sup>

KIRSTEN HOLM

(КИРСТЕН ХОЛМ)<sup>2</sup>

CHARLOTTE BLIX

(ШАРЛОТ БЛИКС)<sup>1</sup>

KIRSTEN BOISEN (КИРСТЕН БОЙЗЕН)<sup>1</sup>

<sup>1</sup>медицински център за Възрастни  
Rigshospitalet  
Копенхаген, Дания

<sup>2</sup>катедра по педиатрия,  
болница Хилервуд,  
Хилервуд, Дания



## Въведение

**П**очти един от десет млади хора живее със заболяване или състояние, което изисква по-чест контакт със здравни специалисти, отколкото при другите млади хора. Това може е астма, екзема, диабет, физически дефект или – както е в случая със синдрома на Търнър – вродена промяна на хромозомите. При някои хора състоянието не влияе всъщност върху тяхното ежедневие и те не се чувстват като цяло болни, макар че трябва да приемат лекарства всеки ден. На други може да се налага цял живот да обръщат внимание на състоянието си и непрекъснато да зависят от помощта на други хора. В тази глава ние използваме изреча „хронично заболяване“, отчитайки добре известния факт, че много хора приемат синдрома на Търнър като състояние, което позволява да се изживее един наистина добър живот.

Здравната система се фокусира предимно върху реалното състояние, напр. хормонални дисбаланс, проблемите със сърцето, загубата на слух и профилактиката на остеопороза, докато други много важни сфери от живота на младия човек остават пренебрегнати. Това може да е голям проблем за много от тях по време на юношеството, което така или иначе е изпълнено с много предизвикателства. Тялото се променя драматично и юношата трябва да се адаптира към нови ситуации в училището и сред приятелите. Много юноши с хронично заболяване са в особено трудно и уязвимо положение, вероятно защото изглеждат по различен начин; те трябва да не забравят да вземат лекарствата си; или вероятно защото не могат да правят същите неща като приятелите си поради физически ограничения. Тези състояния могат да предизвикат повишена уязвимост към опозиция, но е важно също да

се помни, че много от юношите с хронични заболявания са придобили уникален опит и възможности чрез своите заболявания, които им дават предимство за решаването на проблемите, с които се сблъскват, и за осигуряването на сигурност и защита.

Тази глава предоставя общ преглед на общите ни познания за хроничните заболявания при юноши и поставя особено ударение върху това какво знаем за момичетата със синдром на Търнър. Ще разгледаме как хроничните заболявания влияят върху живота на юношите, използваните от тях стратегии за справяне и преодоляване на факта, че имат хронично заболяване, и начина, по който родителите и здравната система могат да подобрят усилията им, за да помогнат на младите хора с хронични заболявания.

## Независимост и зависимост

Пубертетът е едновременно труден, възискателен и забавен период за повечето юноши. По време на пубертета развитието на личността получава наистина голям тласък и юношата започва да се отдалечава от своите родители. При повечето от тях това е процес, който продължава няколко години, по време на който те постепенно стават все по-независими. Често това е и период на турбуленции. Един ден те се чувстват „на върха“ и са в състояние да се справят с всичко – „спокойни, невъзмутими и хладнокръвни“, а на другия ден отново са малки деца.

Едно хронично заболяване през този период може да удължи зависимостта и близките отношения с родителите. Ако например детето разчита майката да следи кога трябва да се вземат лекарствата и винаги тя е тази, която разговаря с лекарите, това

може да означава, че детето не възприема всички аспекти на заболяването и че той/тя изисква полагането на специални грижи за него/нея. Проучванията показват, че много млади хора не могат обяснят медицинското си състояние и лечението, което получават, със свои гуми. Това може да се дължи на това, че лекарите говорят с родителите, вместо да говорят директно с детето. Може да означава и че детето не поема отговорност, например за приемането на лекарства, въпреки че той/тя всъщност може да се справи с това. Въпреки това ролята на семейството, като опора за детето с хронично заболяване, определено не трябва да се подценява. В едно датско проучване млади жени със синдром на Търнър оценяват семейния си живот като по-добър, отколкото този на тяхното обкръжение (1). Много млади хора с хронично заболяване се справят със стресовите фактори и разстройствата учудващо добре, особено ако имат подкрепата на едно добро семейство, и много юноши са в състояние да постигнат емоционална зрялост чрез опита, който са придобили, преминавайки през особено трудни периоди.

### *Да изглеждаш различно*

Всички хора до известна степен се притесняват за начина, по който изглеждат. Особено по време на юношеството чувството, че си прекалено пълен или „гнес косата ми е ужасна“ е гостатъчно, за да развали всичко. Тези „общии“ притеснения засягат и младите хора с хронични заболявания, но, освен тях, те имат проблеми с външния вид, които са уникални за тяхното заболяване.

По време на пубертета тялото се променя драматично. При момичетата пубертетът обикновено започва с развитие на гърдите (на възраст около 11 години), последвано от поява на полово окосмяване и, на по-късен етап, първата менструация (на възраст около 13 години). При момичетата със синдром на Търнър пубертетът е още по-голям проблем, защото често той не започва или не се развива сам по себе си. Около 70–85% от момичетата със синдром на Търнър не навлизат спонтанно в пубертета. Липсата на пубертетно развитие може да доведе до ниска самооценка и, вследствие на това, до отдръпване от приятели и социални ситуации като купони и занятия със спорт. Момичето може да се възприема от околните като по-младо, отколкото наистина е. Това би могло да означава, че момичето е на по-младо ниво на развитие и на нея не се предоставят същите привилегии или не се възлагат същите задължения, като на нейните връстници. Женският полов хормон естрадиол се дава, за да стартира пубертетното развитие (вижте глава 5 за пубертета). Проучванията показват, че е жизнено важно да се започне хормонално лечение по времето, когато другите момичета навлизат в пубертета. Доказано е, че увереността в себе си на момичетата със синдром на Търнър се увеличава, когато техният пубертет започва по същото време, като при техните приятели на същата възраст (2).

Момичетата със синдром на Търнър са по-ниски от връстниците си и като цяло техният окончателен ръст е с около 21 см по-нисък от средния (за жени). Това означава, че ако средната датчанка е с ръст 167 см, този на жените със синдром на Търнър е 147 см. Височината обаче на момичетата и жените със синдром на Търнър също варира в голяма степен, така, както е и при другите

жени и деца. Въпреки това повечето проучвания установяват, че като цяло ръстът не е най-големият проблем за момичетата със синдром на Търнър. В едно френско проучване момичетата и жени със синдром на Търнър посочват, че загубата на слух, която засяга около 1 на 2 момичета, оказва най-голямо влияние на техния социален живот и самооценката (2).

Освен ниския ръст и забавеното пубертетно развитие, момичетата със синдром на Търнър могат да имат други видими признаци на тяхната хромозомна промяна, напр. широк врат, подутити ръце и крака „уморени“ клепачи, рядка коса и извити нокти. Все още се знае много малко за начина, по който тези физически различия влияят на самооценката и качеството на живот, но едно проучване във Франция установява, че няма разлика в начина, по който момичетата със или без синдром на Търнър приемат телата си. Това може да се дължи на факта, че момичетата със синдром на Търнър са свикнали със своя външен вид и фокусират вниманието си върху други неща. Както казва едно момиче, родено със сърдечна малформация, „никога не съм опитвала какво значи да изглеждаш различно“. Може да се дължи и на факта, че изследователските методи не отчитат специалните проблеми, които са присъщи за момичетата със синдром на Търнър, както и на това, че почти всички момичета през пубертета са изключително критични и често недоволствени от начина, по който изглеждат телата им.

### *Възраст при поставяне на диагнозата*

Някои деца с хронично заболяване са с него от времето, когато са били много малки и вероятно не помнят периода, когато не са били болни, докато при други диагнозата

се поставя по-късно. Въпреки че синдромът на Търнър е вродено заболяване, свързано с хромозомите, диагнозата се поставя в различаващи се до голяма степен етапи от живота. Около половината се диагностицират преди навършването на 15 години, а другата половина – след навършването на тази възраст. Около 40% от пациентите със синдром на Търнър се диагностицират за пръв път през пубертета – често защото пубертетът не се развива така, както се очаква.

Когато се поставя диагноза за синдром на Търнър преди раждането на детето или през ранното му детство, родителите обикновено приемат факта, че детето трябва да живее с това заболяване. Това може да означава, че родителите вече са приели ситуацията и са коригирали очакванията си от детето според техните знания, убеждения и идеи за характера на заболяването. С времето това може да повлияе на очакванията, амбициите и целите, които младата девойка определя за себе си.

Когато диагнозата се поставя през пубертета, много младежи изпадат в емоционална криза, която може да окаже влияние на цялото семейство. За някои момичета със синдром на Търнър наличието на обяснение за техния липсващ пубертет изобщо не носи облекчение. Съществува риск от това, че родителите предпазват детето си в по-голяма степен, отколкото заболяването и способностите на детето изискват, и детето се чувства свързано с родителите, което вероятно ограничава неговите стремежи към независимост. Въпреки че по време на пубертета има риск от това, че собственото им възприятие за тялото им ще е отрицателно, едно проучване на млади жени със синдром на Търнър сочи, че този синдром не влияе отрицателно на самооценката (3).

### *Притеснения и мисли след поставянето на диагнозата*

През главата на един млад човек, когато разбере, че има болест или заболяване, което не може да се излекува, минават много мисли. Съществуват три периода, по време на които юношите с хронично заболяване са особено уязвими: периодът на поставяне на диагнозата, по време на пубертета и периодът, когато младият човек напуска дома си. При много момичета със синдром на Търнър пубертетът съвпада с времето на диагностициране и затова този период може да е по-проблематичен за тях. Мислите могат да са толкова съкрушителни, а нагаждането към живота с хронично заболяване да изисква толкова енергия, че те не могат да се справят с много други неща в живота. Притесненията са краткосрочни и дългосрочни. Младото момиче трябва да се адаптира към друга идентичност и да развие и изгради нови самопознания в период, когато желанието „да си като всички други“ е особено силно.

Някои от въпросите, които момичетата със синдром на Търнър задават, са свързани непосредствено със състоянието им тук и сега, но много искат да знаят също как заболяването ще повлияе на живота им като цяло – дали ще могат да се занимават със спорт, както сега? Ще мога ли да ходя на купони и да пия бира, когато трябва да приемам растежен хормон? Трябва ли да използвам контрацептиви, когато приемам хормони? Моят организъм нормален ли е? Мога ли да водя полов живот? Кой би се влюбил в такава като мен? Какво трябва да кажа на приятелите си? Кой трябва да знае за това? Можете ли да ми кажете какво не е наред с мен само като ме погледнете? Какво трябва да казвам, когато хората ме питат?

Ще имам ли гаджета? Мога ли да имам деца? Мога ли да умра заради това заболяване?

Много от тези въпроси са толкова съкрушаващи и трудни за отговор, че е възможно родителите, самите подрастващи и здравните специалисти съзнателно или несъзнателно да ги избягват. Това води до усещането у младия човек, че остава сам със собствените си мисли, което може да доведе до дълбоки притеснения и тревоги. За да се помогне на младия човек, важно е родителите, приятелите, лекарите и медицинските сестри да имат смелостта да слушат и да говорят за нещата, които притесняват момичето. Някои проблеми са лесни за решаване, докато други са по-сложни. Дори при наличието на сложни проблеми споделянето на притесненията с някой, който го е грижа за теб и иска най-доброто за теб, помага. Важно е да се знае, че някои от усещанията, мислите и въпросите, които възникват, често се появяват и при юноши без синдром на Търнър.

За много млади хора с хронично заболяване е по-страшно да живеят, без да са сигурни как ще се развива заболяването, отколкото да знаят прогнозата. По същия начин е по-страшно да имаш „непредсказуемо“ заболяване, симптомите на което всеки ден са различни, отколкото такова, което е стабилно и предсказуемо. Непредсказуемостта може да предизвика несигурност и чувство за загуба на контрол у младото момиче и объркване сред приятелите ѝ. Да знаеш, че можеш да ходиш на купони, важни събития в училището и пътувания – също като приятелите ти, е много важно. Същевременно е важно да се знае, че не всички екзистенциални проблеми са свързани с наличието на синдром на Търнър. Поради това

е много важно да се различават проблемите, свързани с начина на живот при хронично заболяване, и проблемите, които са нормални за подрастващите. За младите хора със синдром на Търнър пътят на изграждането на тяхната самоличност се състои от две части: първата е нормалното развитие на личността до тази на възрастен човек, а втората е тяхната самоличност на лице със синдром на Търнър.

### Съвети за полагащите грижи

Бъдете открити  
и не упреквайте детето

Използвайте език,  
който детето разбира

Включвайте детето  
във вземането на решения  
и лечението

Осъзнайте, че откровеността  
относно неспазването на режима  
е добра отправна точка  
за бъдещо сътрудничество

Виждайте се с детето в  
отсъствието на родителите му

Избягвайте ироничния  
и абстрактен език

Помнете и вземайте предвид  
ресурсите на семейството  
и детето

### Съвети за децата

Търсете подкрепа от другите деца

Намерете „добър възрастен“,  
на когото вярвате

Опознайте собствените  
си силни страни и това,  
което Ви прави щастливи

Открийте ситуации, в които  
можете да използвате Вашите  
силни страни и ресурси

Научете повече за вашето  
заболяване и лечението му

Задайте въпросите,  
които Ви минават през ума

### Съвети за родителите

Позволете на детето постепенно  
да поеме отговорност за  
заболяването си

Включвайте детето  
във вземането на решения  
и лечението

Покажете, че вярвате на детето

От време на време нарочно се  
отдръпвайте назад, за да може  
детето да сподели своите мисли  
и въпроси

Бъдете подготвени за внезапни  
и честни промени в нуждите  
на детето

### *Отговорност за тяхното лечение или не*

За младите хора вземането на лекарства може да е проблем. Може да им е неудобно и трудно да запомнят, че трябва да приемат лекарства. Някои лекарства имат странични ефекти, които правят болестта видима за околните. Те непрекъснато напомнят, че имате хронично заболяване. Резултатите от много проучвания показват, че само около половината от пациентите приемат лекарствата така, както са инструктирани от лекаря, и че младите хора са склонни да „забравят“ да приемат лекарствата си за повече или по-малко дълъг период от време. Знае се също, че хората са по-склонни да приемат лекарства за остро, краткотрайно заболяване, отколкото за хронично – особено ако хроничното заболяване не оказва влияние на ежедневието им живот. Това може да доведе до сериозни здравословни проблеми в краткосрочен или дългосрочен план и затова е важно да се разбере кои фактори карат един млад човек с хронично заболяване да не спазва схемата си на лечение.

Повечето момичета със синдром на Търнър се лекуват с растежен хормон, а в началото на пубертета приемат хормони под формата на таблетки или пластири. На някои момичета със синдром на Търнър им трябва и таблетки за регулиране на техния метаболизъм. Разбираемо е, че младите хора предпочитат лекарства, които оказват минимално влияние на техния живот и начин на живот. Лечението с растежен хормон изисква ежедневни инжекции и повечето доказателства сочат, че това лечение може да е трудно за спазване – не само за младите хора (4). Едно американско проучване показва, че около 30% от жените със синдром на Търнър не приемат предписаните им таблетки естрадиол според указанията (5).

Пропускането на приема на лекарство може да се дължи на обикновено забравяне, липса на разбиране на причината за приема на лекарството, дискомфорт при инжектиране, странични ефекти, отказ и много други причини. За повечето хора това не е постановка „или-или“, а въпрос на придържане към терапията в по-голяма или по-малка степен. Много малка част от пациентите искат да кажат на лекаря си, че не приемат лекарствата си според указанията. Това означава, че лекарят и пациентът могат да си говорят, без да се чуват, което в дългосрочен аспект може да окаже отрицателно влияние върху здравето на пациента. За да са мотивирани да приемат лекарствата си както трябва, важно е младите хора да знаят защо трябва да ги приемат; да знаят как действа лекарството и да знаят последствията от това, че не ги вземат (4). При разговорите с млади хора е важно да сте отворени и да има доверие. Споделянето на информация за тяхното състояние на език, който е разбираем за момичетата, наличието на план за действие, ако нещата не вървят добре, и поддържането на редовни контакти с техния лекар допринасят за спазването на лечебните схеми.

### *Приятелите и социални отношения*

По време на юношеството приятелите са много важни и е от значение да си част от общността на другите младежи. Юношите следват примера на връстниците си и често ще искат хем да са различни, хем да приличат на другите. Младежите формират личностите си взаимно и до много по-голяма степен, отколкото това правят родителите им. Същото се отнася и за младите хора с хронично заболяване. При някои заболяването може да ограничава този



формиращ характера социален живот – пряко, в резултат на умствени или физически ограничения, или косвено, в резултат на умора, лечение, посещения на лекар или прегледи в болница. Липсата на знания от страна на приятелите може да доведе до неразбиранство и изключване. Известно е, че най-важните фактори за депресия при млади момичета със синдром на Търнър са подхвърлянето на подигравки и закачките (6). Ниската самооценка се описва като проблем при много юноши с хронично заболяване и се отнася и за момичетата със синдром на Търнър. Момичетата със синдром на Търнър имат редица нарушения на вниманието и често се чувстват самотни или отхвърлени, особено поради проблеми със слуха, каквито възникват при около половината от пациентите. Жените със синдром на Търнър в Холандия смятат себе си за по-отритнати от обществото, не толкова спортни натури и по-малко привлекателни, отколкото другите момичета (1).

Никой не иска да бъде определян като болен, особено младите. Затова много млади хора не искат да говорят с други младежи, които имат същото заболяване. Въпреки това опитът и проучванията показват, че групите, в които младите хора се срещат и обменят опит, при срещи на живо или чрез интернет, са изключително полезни за тях. В Дания обществото на хората със синдром на Търнър има младежка група ([www.turner-syndrom.dk](http://www.turner-syndrom.dk)), а в много други страни също има международни асоциации.

### Образование

Юношеските години са и време за избор на образование и професия. В продължение на много години преобладава един мит, че момичетата със синдром на Търнър не са

толкова умни, колкото другите. Сега вече е известно, че като цяло момичетата със синдром на Търнър имат нормален интелект. Проучванията също така показват, че повече момичета със синдром на Търнър завършват по-дълги периоди на обучение, отколкото останалите момичета от популацията (7).

Въпреки това някои момичета със синдром на Търнър могат да изпитват специфични проблеми с пространственото възприятие и математиката. Важно е училищата и другите образователни институции да отчитат специалните физически проблеми, които може да са свързани със синдрома на Търнър – например, момичетата със слухови проблеми трябва да седят на предните чинове и те, както и столовете, трябва естествено да бъдат коригирани спрямо тяхната височина. Следователно е важно учителите, физиотерапевтите и ергономистите да са запознати със съображенията, които трябва да се имат предвид за всеки ученик.

Добрият образователен съвет е важен, за да може да се поддържа жива нечия мечта и да се запази увереността в собствените си сили и това, че може да се постигнат много неща. За някои хора синдромът на Търнър може да означава ограничаване на физическата активност, например при сърдечни проблеми. При избора на образование и професия трябва да се отчитат специфичните ограничения и предизвикателството е да се гарантира, че на всички млади хора е предоставена възможността да реализират изцяло своя потенциал на развитие. В датските училища подготовката за избор на професия започва около 7 клас и всички млади хора на възраст под 25 години имат достъп до информация за образование и работа чрез Ungdommens Uddannelsesvejledning (UU) (Справочник за

образование за младите хора) в региона, в който живеят. Този справочник насочва младите хора, докато не започнат гимназиалното си обучение, а за младите хора със специални нужди има специален справочник, свързан с UU центровете.

### *Стратегии за справяне*

Има много начини за реагиране, когато си млад и хронично болен. Отключва се цял диапазон от емоции, включително тревога и несигурност за това, че си различен; загуба на контрол и независимост; ограничения на възможностите и, в дългосрочен план, мисли за това, че не можеш да имаш деца, както и страх от смъртта. Много хора използват различни стратегии, в зависимост от ситуацията, за да се справят с живота въпреки своето заболяване.

Отричането е широко разпространена стратегия сред младите хора, които са болни, и тя може за известно време да осигури добра защита. То може да се опише като опит за живеене както преди, като че ли нищо лошо не се е случило. Този метод може да осигури времето, което е необходимо за свикване с новата ситуация, новото темпо и духовните усилия, които се изискват. Отричането обаче може да доведе до забравяне да вземеш лекарствата си, до неспазване на планираните посещения при лекар и до това да не се грижиш за себе си толкова добре, колкото трябва.

Някои реагират, като стават по-зависими от родителите си, отколкото е необходимо, и неочаквано започват да се държат по-детски. Те се връщат назад към по-ранен и безопасен етап от развитието. Техният емоционален капацитет по отношение на собствените им чувства намалява. Това може да означава, че за известен период от време момичето

не е в състояние да контролира емоции и ситуации, с които преди това се е справяло, и вероятно се държи по по-детски начин. Чувствата за безсилие, гняв и вина за това, че се намират в тази трудна ситуация, могат да са толкова обременителни, че гневът се излива върху другите хора – обикновено родителите или здравните специалисти. Същите отрицателни чувства могат да се изразяват и чрез външни действия – например викане, разрушаване или чупене на неща.

Компенсацията е друг вид реакция, при която нормалните дейности се променят като компенсация за ограниченията, наложени от заболяването. Например един танцьор, който вече не може да танцува, избира да се занимава с музика, или някой болен от диабет се превръща в специалист по приготвяне на здравословна гурме храна. Някои хора се интелектуализират – това означава, че имат много рационално отношение към болестта си и нейните практически и технически подробности. Това им позволява да обуздаят, поне на повърхността, своите трудни емоции и да покажат нов контрол върху ситуацията, в която се намират.

### *Опасен начин на живот*

Много млади хора правят експерименти със себе си и околните и живеят „на бързи обороти“. Някои от тях излагат себе си на рискове и опасности, въпреки че разбират, че това не е добра идея. Те спят прекалено малко, бягат от училище, ядат прекалено много или прекалено малко, пушат, пият, правят секс без предпазни средства и опитват наркотици. Над 90% от датските младежи са се напивали, повече от 15% пушат и около половината са пробвали да пушат хашиш.

Най-новото изследване в тази област установява, че младежите с хронично заболяване експериментират и поемат рискове по същия начин, както другите младежи, и вероятно дори повече (8). Известно е, например, че юношите с астма и диабет пушат повече, отколкото техните връстници. Комбинацията между честото поемане на риск и увеличения риск за здравето поставя болния младеж в двойно по-неблагоприятна ситуация.

При младежите първото влюбване и първият полов контакт оказват силно влияние върху тяхната самоувереност и, като цяло, младежите с хронично заболяване са също толкова активни сексуално, колкото техните връстници. Известно е, че предавани по полов път инфекции и забременяване в ранна възраст възникват по-често сред юношите с хронично заболяване, отколкото сред другите младежи. Това вероятно се дължи на дългогодишното разбиране, че хронично болните млади хора не са толкова склонни към експерименти, рискови ситуации и излагане на опасности, поради което здравните организации не разбираха колко е важно да се говори за здравето точно в тази група.

Момичетата със синдром на Търнър изглеждат се сблъскват с първата целувка, първото влюбване и първият полов контакт по-късно, отколкото момичетата от общата популация, и едно френско проучване показва, че тези фактори могат да повлияят отрицателно на самоувереността (2). Най-вероятно причината се корени в желанието да бъдеш като другите и идеята, че късното започване на полов живот е израз на това, че не си като другите. Дори повече, като цяло младите хора вярват, че другите правят сексуалния си дебют по-рано, отколкото всъщност

искат. Сексът сам по себе си не е опасен, разбира се – точно обратното, той трябва да е приятна и абсолютна естествена част от живота. Нежеланият секс обаче, както и сексът без предпазни средства, може да е неприятен и да представлява риск за здравето. Проучванията измежду здрави доброволци показват, че около 10% са имали нежелан полов контакт след прекалена консумация на алкохол и че между 10 и 20% не са използвали контрацепция при сексуалния си дебют. Независимо от това, че безплодието е основен проблем при жени със синдром на Търнър, важно е да се помни, че между 2 и 5% могат да забременеят спонтанно и че всеки може да бъде заразен с предавани по полов път болести. Съветите за използване на контрацептиви следователно са също толкова важни за тях, колкото и за останалите младежи. Някои жени със синдром на Търнър имат сърдечни проблеми и в тези случаи е особено важно да се избегне нежелана бременност и да се обсъди с лекаря предварително всяка бременност.

### *Съвет към родителите и здравните специалисти*

Въпреки че приятелите са много важни за формирането на личността на болния млад човек, за неговата самоувереност и за стимулиране на всички усещания, родителите и семейството са изключително важни за младежите с хронично заболяване. От време на време младежите се уморяват от родителската подкрепа и помощ, от ограниченията на дейностите, от техния надзор и напомняния да се грижат за себе си. Същевременно знаем, че младежите в един момент могат да се нуждаят от голяма близост, подкрепа и грижи, а в следващия – да искат да са насаме със себе си, да отхвърлят

родителите си, да мълчат и отричат. Като роднина или здравен специалист може да е трудно да се балансират тези настроения. С други думи, като родител трябва да „превключвате скоростите“, за да се адаптирате към терена и двигателя.

Младите хора с хронично заболяване често могат да се справят с много повече неща, отколкото възрастните мислят. Затова е важно родителите, лекарите и медицинските сестри активно да ангажират младия човек с неговото лечение. Това трябва да става постепенно, така че всички страни да свикнат с идеята, че момичето ще поема все по-голяма и по-голяма отговорност за лечението си, ще придобие по-зряло и реалистично разбиране за себе си и заболяването си и ще разбере по-ясно какво ще се случва. Дори по време на ранния пубертет може да е полезно постепенно да се планират самостоятелни посещения на лекаря от страна на момичетата. Това ще им даде възможност да говорят за теми, които може да не искат да обсъждат с родителите си, и ще „накара“ лекаря да говори с тях за целта на лечението. Ако сътрудничеството е плодотворно, те ще усетят, че родителите и здравните специалисти са сигурни и уверени в тях като личност и се фокусират не само върху заболяването, но и върху целия им живот.

Родителите и здравните специалисти трябва да познават специфичните периоди на уязвимост за момичетата и да им обръщат специално внимание тогава, когато нещата са особено трудни за тях. Ако момичето се отдръпва от социалния живот, има ниско самочувствие или изглежда тъжно или депресирано, може да се изискват допълнителна близост, време и грижи, а вероятно и разговори с психолог или друго лице, с

когото момичето има контакт и на когото се доверява.

Младите хора с хронично заболяване също са „обикновени тинейджъри“. Като ги карате да говорят за обичайните тинейджърски проблеми, и двете страни осъществяват контакт и говорят за нещо друго, освен заболяването, въпреки че това е важно за родителите и здравните специалисти. Младежите обичат откровени, пряки разговори за тялото им, сексуалния дебют, предпазването от полово заболявания и начините за предотвратяване на нежелана бременност. Като се фокусирате върху това, което функционира добре, и върху тези области, в които приличат на всички други тинейджъри, може да допринесете за това момичето да открие собствените си ресурси и да разбере, че въпреки заболяването си може да е част от общността на връстниците ѝ. Родителите никога не са излишни, но те трябва постепенно да коригират опеката си, точно както това трябва да правят и родителите на здравите тинейджъри.

Нормално е от време на време младите хора да не спазват лечебната си схема. За успешната комуникация по този въпрос се изисква разбиране, откритост и липса на упреци. Възможно е да се наложи здравният специалист и момичето да определят едно „достатъчно добро“ лечение, което не е идеално от медицинска гледна точка, но е на приемливо за момичето ниво. На момичето трябва да се обясни как и защо действа лекарството и какво ще се случи, ако не го взема – последствията от прекъсването на лечението. Обяснението трябва да се повтори и, със съзряването на момичето, да му се предоставят по-подробни обяснения. Образованието, информацията, плановете за действие и редовните контакти увеличават желанието и способността на

младия човек да се грижи за себе си. За някои воденето на медицински дневник оказва безценна помощ. Някои лекари и медицински сестри предлагат домашни посещения, а много млади хора изпитват голяма полза от групови обучения, въпреки че в началото често се отнасят скептично към тях. Образованието, информацията и разговорите трябва да използват език, който младият човек разбира и с който може да се асоциира. Давайме реални примери и избягвайте хипотетични ситуации. Например може да говорите за ежедневните ситуации, като използвате следните фрази: „Когато пътуваше в автобуса, прибирайки се от училище вкъщи...” или „Сутрин или вечер е по-трудно да си спомниш да вземеш лекарството?”

## Резюме

Младите хора с хронично заболяване несъмнено са изправени пред изключително предизвикателна и често пъти трудна ситуация, в която трябва да се адаптират към много промени, присъщи за пубертета, и същевременно да се справят със заболяване, което до известна степен влияе на ежедневието им. Родителите и здравните специалисти могат до голяма степен да им помогнат да преодолеят тези времена и процеси, като независимост по отношение на лекарствата и лечението; въпроси за половия живот и контрацепцията; образованието; преместването в отделно жилище и т. н. Някои от най-важните фактори за успешно взаимодействие с младите хора са проявата на доверие и откритост и зачитането на тяхното мнение. Това укрепва тяхната независимост и самостоятелност и им позволява да живеят живота си изцяло, въпреки заболяването.

## Полезни връзки за млади хора със синдром на Търнър

Датско общество на хората със синдром на Търнър: <http://www.turner-syndrom.dk>

Ungdomsmedicinsk videnscenter på Rigshospitalet (Медицински център за млади хора): [www.ungdomsmedicin.dk](http://www.ungdomsmedicin.dk)

Ung med medfødt hjertesygdom (Млади хора с вродено сърдечно заболяване): [www.guch.dk](http://www.guch.dk)

Ung med høreproblemer (Млади хора със слухови проблеми): [www.hoereforeningen.dk](http://www.hoereforeningen.dk)

## Литература

1. van Pareren YK et al: Psychosocial functioning after discontinuation of long-term growth hormone treatment in girls with Turner syndrome. *Horm Res.* 2005;63(5):238-44.
2. Carel JC et al: Self-esteem and social adjustment in young women with Turner syndrome--influence of pubertal management and sexuality: population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Aug;91(8):2972-9.
3. Lagrou K et al: Psychosocial functioning, self-perception and body image and their auxologic correlates in growth hormone and estrogen-treated young adult women with Turner syndrome. *Horm Res.* 2006;66(6):277-84.
4. Haverkamp F et al: Observations of nonadherence to recombinant human growth hormone therapy in clinical practice. *Clin Ther.* 2008 Feb;30(2):307-16.
5. Hanton I et al.: Self-esteem and social adjustment in young women with Turner syndrome--influence J Women's Health (larchmt). 2003 Dec;12(10):971-7.
6. Rickert VI et al: The effects of peer ridicule on depression and selfimage among adolescent females with Turner syndrome. *J Adolesc Health.* 1996 Jul;19(1):34-8.
7. Gravholt CH: Turner syndrome in adulthood. *Horm Res.* 2005; 64 Suppl 2:86-93.
8. Suris JC et al: Health risk behaviors in adolescents with chronic diseases. *Pediatrics.* 2008 Nov;122(5):e1113-8.

# Типични признаци при синдром на Търнър



MARSHA L. DAVENPORT  
(МАРША Л. ДЕЙВЪНПОРТ)  
г-р, професор по педиатрия

АНИТА АЗАМ  
г-р

отделение по детска ендокринология,  
университет В Чапъл Хил,  
Северна Каролина, САЩ





„Типичните признаци“ на синдрома на Търнър са просто характеристиките, които се срещат по-често в тази популация, отколкото в общата популация. Разпознаването им е особено важно, защото позволява ранно диагностициране от страна на семейството и полагащите грижи лица. Някои лица със синдром на Търнър могат да проявяват редица признаци, докато други – само един или два (Фигура 1). Някои от тези признаци са налице още при раждане, докато други се развиват с времето. Някои от признаците могат да не водят до абсолютно никакви последици, други могат да създават козметични притеснения, а трети да посочват съществени здравословни проблеми.

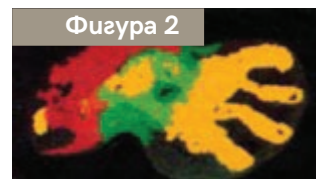
В тази глава признаците са групирани според това дали засягат стойката, главата и врата, тялото, крайниците, кожата или мозъка. Въпреки това е полезно да се знае, че някои от признаците се причиняват от намалено производство на SHOX (хомеобокс съдържащ ген за нисък ръст в X хромозомата,

описан подробно в глава 8) в специфични области на развиващите се крайници и лице; други признаци са резултат от анормално лимфатично развитие.

По време на ембриогенезата SHOX се експресира в областите на развиващите се лакът, китка, ръка, коляно и глезен (Фигура 2). Той се експресира също и в тъканите, които ще се развият в горна челюст, долна челюст, костите на средното ухо, езика, външното ухо и мускулите, необходими за дъвчене, изравняване на въздушното налягане от двете страни на тъпанчето на ухото, модулиране на разтягането на мекото небце и развитието на лицето. Следователно намаленото производство на SHOX вероятно обяснява лицевите характеристики като хроничен отит на средното ухо, обструктивна сънна апнея и научаването на детето да бозае, издишва, храни и говори.

Зрялата лимфна система се състои от голяма мрежа тънки съдове, през които се оттичат течностите и протеините, изтичащи от кръвоносните съдове обратно в кръвта; през тях също се транспортират мазнини и клетки на имунната система (Фигура 3).

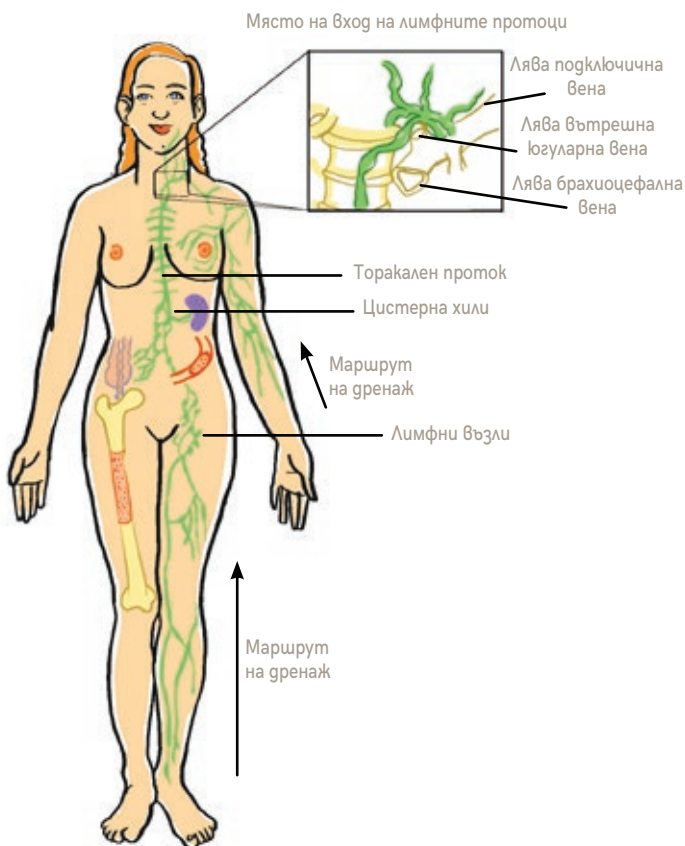
По време на феталното развитие лимфната система първоначално се развива отделно от вените. На по-късен етап лимфната система развива връзка с големите вени на врата. Ако тази връзка не се развие или ако потокът към венозната система е запушен, може да се образува голямо събиране на течност в задната



Фигури 1-2

- Фигура 1. Многото видове лица при синдром на Търнър. (1)  
 Фигура 2. Експресия на SHOX (в зелено) около развиващите се кости във феталната ръка. (2)

Фигура 3



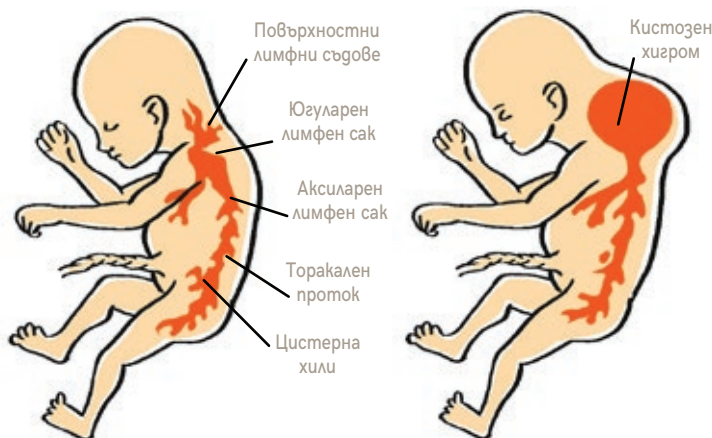
част на врата, наричано кистозен хигром (Фигура 4). При тежки случаи течността се натрупва аномално около сърцето, белите дробове и коремните органи, както и в кожата, причинявайки заболяване, наричано хидропс феталис, което често е фатално. Лимфните съдове в крайниците обикновено също са недоразвити, което води до натрупване на течност в ръцете и краката.

Ако кистозният хигром бъде овладян, едно бебе със синдром на Търнър може да остане с такива признаци, като гънки на врата, ниска линия на косата и деформирани уши (Фигура 5). Често възникват разлики в окосмяването на главата и формирането на ноктите като резултат от развитието им в оточни тъкани.

## Ръст

*Ниският ръст* е основният признак за синдром на Търнър. Повечето момичета са с нормален ръст при раждане (Фигура 6), но растат по-бавно по време на най-ранния и последващ етап от детството (Фигура 7), а след това не изпитват пик на растеж по време на пубертета. Израстването по време на най-ранния етап може да бъде допълнително забавено от затруднения с храненето (лош рефлекс за бозаене), а в детството – от развитието на проблеми от рода на хипотиреоидизъм и цюлиакия. Поради това растежът трябва да се проследява чрез специфична за синдрома на Търнър таблица на растежа. Възрастните със синдром на Търнър, които не са получавали терапия с растежен хормон, са средно с 20 см по-ниски, отколкото други зрели жени (Фигура 8).

Фигура 4





## Глава и врат

### Очи

Най-често срещаният признак на очите е *епикантална гънка* на клепача на едното или двете очи. Това е кожна гънка на горния клепач, която покрива вътрешния ъгъл на окото. Тя се среща много често при синдром на Търнър и не е свързана с никакви последици. (Фигура 9) При раждане е възможно да са налице малки епикантални гънки, които изчезват, когато основата на носа става по-очебийна.

Друг разпространен признак на очите е *птоза* – паднал горен клепач (Фигура 10). На някои момичета се налага да наклонят врата си назад, за да виждат. Понякога се налага хирургична операция за повдигане на горния клепач.

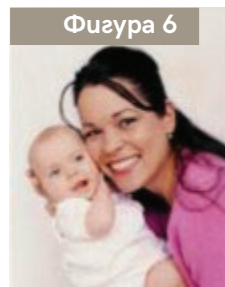
Вероятно най-същественният признак на очите е *страбизъмът*, нарушение на зрението, при което очите не са изравнени и гледат в различни посоки (Фигура 11). Това несъвпадение може да е постоянно или да се появява и изчезва. Ако е значително, то може да доведе до амблиопия или загуба на зрение в окото, което не се използва.

### Уши

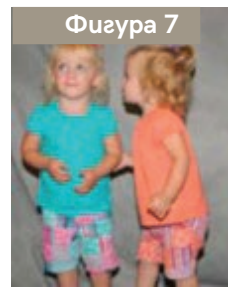
Външното ухо може да има няколко различни аномалии, нито една от които не засяга слуха. Често се среща *стопяване на горното и долното краче на антихеликса и уголемяване на ушната мида*. Уголемяването



Фигура 5



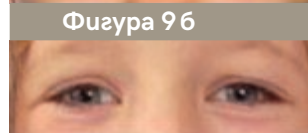
Фигура 6



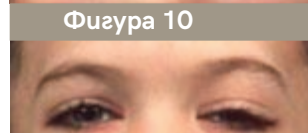
Фигура 7



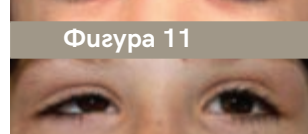
Фигура 9а



Фигура 9б



Фигура 10



Фигура 11

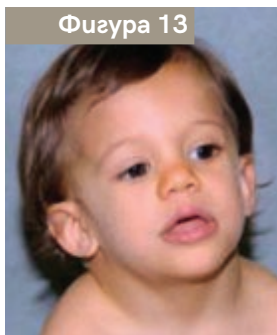
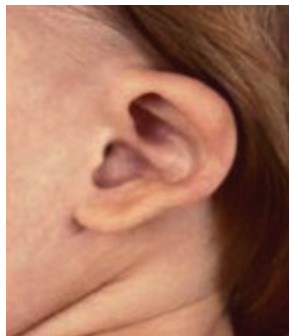
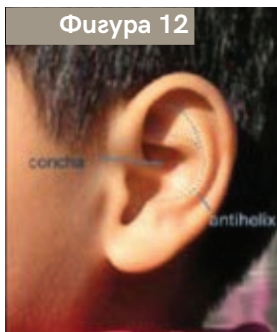


Фигура 8

Фигура 3-11

- Фигура 3. Диаграма на лимфната система на възрастна жена. Лимфата се пренася нагоре от краката и ръцете към лимфните възли и големите лимфни протоци, като цистерна хили и торакалният проток. Лимфната система се отпича във венозната система на врата, в мястото на съединяване на лявата подключична вена и лявата вътрешна югуларна вена (Вложка). (1)
- Фигура 4. Нормален фетус с отворена връзка между лимфната система и вътрешната югуларна вена (вляво). Фетус с блокирана връзка и кистозен хигром вследствие на това (вдясно).
- Фигура 5. Допълнителна хлабава кожа в задната част на врата, която покрива кистозен хигром. Тя ще падне надолу, образувайки кожни гънки на врата. (3)
- Фигура 6. Новородено със синдром на Търнър и нормален ръст.
- Фигура 7. 32-Месечно момиченце със синдром на Търнър (вляво), цялото 21-месечно сестра (вдясно) се очаква скоро да я надмине на ръст. (1)
- Фигура 8. Медицинска сестра със среден ръст (163 см), измърваща възрастна жена със синдром на Търнър (147 см). (1)
- Фигура 9. Епикантални гънки. Горне: епикантални гънки на двете очи (стрелките сочат към лявата гънка). Презградата на носа (със звездичка) е депресирана при това дете. Долу: Малка епикантална гънка вдясно при юноша. (1)
- Фигура 10. Птоза (паднал клепач) на лявото око. Забележете, че тя има и епикантална гънка вляво. (3.)
- Фигура 11. Страбизъм, кривоглеждство на очите. Дясното око на това момиче е обърнато навътре (езотропия), докато лявото гледа напред. (1)

на ушната мига отдалечава външното ухо от скалпа, карайки ухото да изпъкне. Позицията на ухото често е *ниска* и ухото може да е *извъртяно назад* (Фигура 12).



## Уста и челюсти

*Дишането през устата* е често срещано. Устата остава в отворена позиция (Фигура 13). Това често се дължи на слабия тонус на мускулите, отговарящи за изражението на лицето и езика, и/или на запушване на дихателните пътища от уголемени аденоиди и/или сливици. На по-късен етап това често се придружава от хъркане и, понякога, обструктивна сънна апнея.

*Горната част на устата* може да е *висока и тясна*. Освен това често се наблюдават издутини на небцето. Тези анатомични аномалии могат да причинят затруднения на говора и бозаенето. Често се налага разширяване на небцето, преди да могат да се поставят шини (Фигура 14).

*Ретрогнатията* (изместване на челюстта назад) също е често срещано явление (Фигура 15, вдясно), което води до деформирана захарка (Фигура 15, вляво).

## Врат

Често разпространен признак са *гънки на врата* или разширен врат (Фигура 15, вляво). Това обикновено представлява козметично притеснение, въпреки че понякога е достатъчно тежко, за да ограничи вида на яките, които могат да бъдат носени, както и движението на врата. *Линията на косата* също може да създава козметични притеснения. Често тя се разпростира много по-надолу по врата, отколкото обикновено. В основата си *линията на косата* може първо да *расте нагоре* (Фигура 15, вдясно). Вратът *може да е къс* в резултат на малки и/или стопени шийни прешлени (Фигура 16).

## Тяло

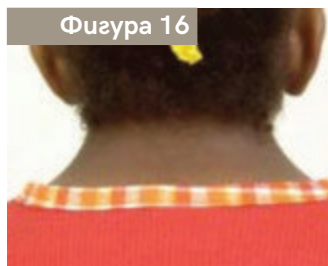
Често лицата със синдром на Търнър имат *широк гръден кош* с трапецовидна форма (по-широки рамене, отколкото бедра) и *гръдната кост често е издигната напред*. Поради това гръдният кош се оприличава на „щит“ (Фигура 17).

Явлението *Pectus excavatum* („обущарски гръден кош“), вдлъбнати или хлътнати гърди, се причинява от хлътване навътре на долната част на гръдната кост и огъване навътре на ребрените хрущали (част от ребрата, която се свързва с гръдната кост) на същото ниво. Степента на стернална депресия варира от формата на куха чаша до дълбок тунел и може да прогресира с израстването (Фигури 17-19).

*Зърната на гърдите* могат да са *много раздалечени* (Фигура 18) и/или *обърнати наопаки* (Фигура 19). Пубертетното развитие на гърдите често липсва и е забавено (Фигури 18-19).

*Сколиозата* е аномално изкривяване на гръбнака (Фигура 20). Нормалният гръбнак, гледан отзад, трябва да изглежда като права линия от основата на врата до опашната кост. Първо се развива основната крива. Тъй като повечето деца със сколиоза нямат симптоми, те могат да развият вторични (компенсаторни) криви, които поддържат нивото на раменете и дават вид, че гръбът е изправен.

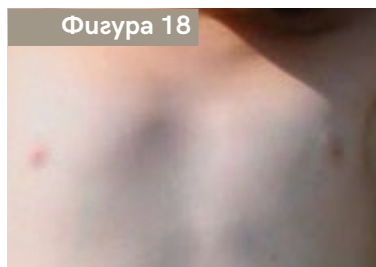
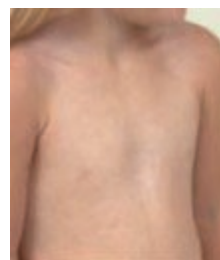
Ако сколиозното изкривяване в горната част на гръба (торакалната област) е достатъчно голямо, гръбнакът ще се върти от едната страна на друга, освен



Фигура 16



Фигура 17



Фигура 18

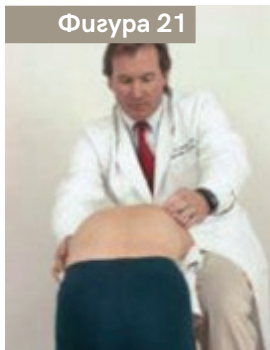


Фигура 19

Фигури 12-19

- Фигура 12. Вляво: Външно ухо на нормално 4-годишно момиченце. Антихеликсът (обозначен с пунктирна синя линия) е съвместният „У“ образен ръб на хрущяла. Горната част на „У“ е горното краче. Долната част на „У“ е долното краче. Горната част разделя горното и долното краче. Ушната мида е кухата, приличаща на купа част от ухото между антихеликса и отвора на ушния канал. Вдясно: Външно ухо на младо момиче със СТ. Горното и долното краче на антихеликса са стопени. Ушната мида е уголемена. Ухото също е извъртяно назад. (Вдясно: (3))
- Фигура 13. Дишане през уста. Главата е наклонена назад, за да улесни въздушния поток. (1)
- Фигура 14. Високо, тясно небце (горната част на устата) с подутини на небцето (със стрелките).
- Фигура 15. Тази симпатична тинейджърка има много признаци на СТ. Тя има гънки на врата, които се виждат най-добре при поглед отпред (вляво). При поглед отстрани (вдясно) може да се види, че линията на косата ѝ е ниска и расте нагоре, преди да падне надолу. Ушите ѝ са разположени ниско и са завъртени назад (постериорно въртене). Тя има ретрогнатия (отвъртяна назад челюст). (1)
- Фигура 16. Къс врат с лека гънка. (3.)
- Фигура 17. Две снимки на един и същ гръден кош демонстрират различни аспекти на гърдите тип „щит“. Вляво: Широки гърди с трапецовидна форма, предизвикана от относително широки бедра и още по-широки рамене. Вдясно: Извита навън горна част на гръдната кост и слабо изразен „обущарски гръден кош“ (депресия) на долната част на гръдната кост.
- Фигура 18. „Обущарски гръден кош“. Изкривяване в основата на гръдната кост („птичи гърди“).
- Фигура 19. Cubitus valgus. Ъгълът между горната и долната част на ръката е по-голям от 15 градуса. Забележете също, че това момиче има доста тежка деформация на гръдния кош, обърнати зърна и липса на развитие на гърдите.

Фигура 21



изкривяването. Това кара ребрата от едната страна на тялото да изпъкват напред повече, отколкото от другата страна (Фигура 21).

## Таз и крайници

Вродената луксация на тазобедрената става е важен признак при синдром на Търнър. Ако бъде открита рано, тя лесно може да се излекува в рамките на няколко седмици. В противен случай тазобедрената става на детето ще се развие неправилно. Изследването за вродена луксация на тазобедрената става е част от обичайната оценка на всяко новородено (Фигура 22).

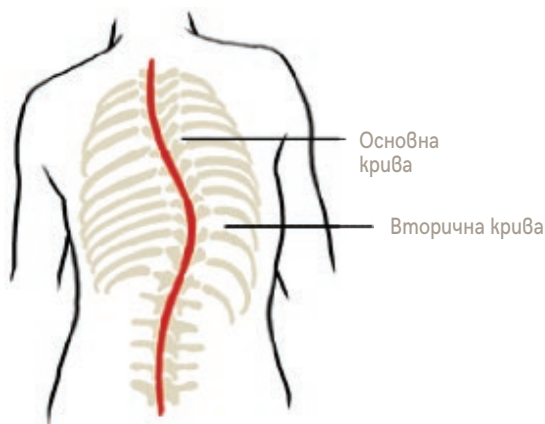
*Cubitus valgus* („увеличен носещ ъгъл“), увеличена ангулация на лакътя, се предизвиква от аномалии в развитието на лакътната става, която се образува от края на раменната кост (хумерус) и улната (една от двете кости на предмишницата) (Фигура 23 и Фигура 19).

Деформация на Маделунг („байонетна деформация“) се среща относително рядко при синдром на Търнър. Тя се причинява от аномалии в развитието на двете кости на предмишницата. Краят на улната е изместен нагоре (Фигура 24).

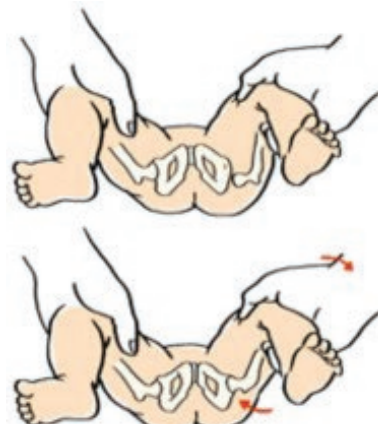
Къса четвърта метакарпална кост се среща относително често и много рядко причинява проблеми с функцията на ръката (Фигури 25-26).

Единична гънка на дланта се среща често и се образува от съединяването на двете хоризонтални гънки на дланта за образуването на една по време на ранното

Фигура 20



Фигура 22



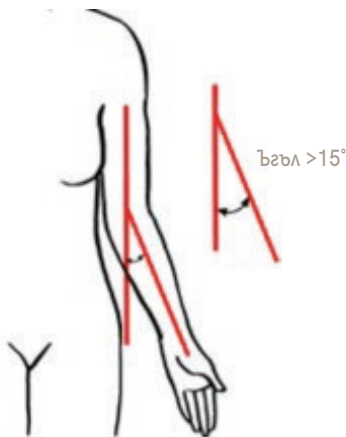


развитие (Фигура 27). Тя може да засегне едната или и двете ръце и често се открива и в нормалната популация.

*Лимфедем*, или събиране на лимфна течност в тъканите, е често срещан в ръцете и краката. Обикновено той е в по-тежка форма при раждане, след което се подобрява (Фигура 28). Въпреки това остава наличен при около една трета от момичетата, като отшумява, но се появява отново, при друга една трета. Той може да причини изтъняване на кожата, правейки неудобно носенето на обувки и ходенето и увеличавайки риска от локални инфекции.

*Нокътната дисплазия*, или анормалното развитие на нокътната плочка, обикновено води до образуването на нокти с тесен диаметър, които влизат в пръста на крака или ръката под по-остър ъгъл, карайки ги да стърчат (Фигури 28–29). Често се срещат враснали навътре нокти на краката, особено ако ноктите не се изрязват по права линия.

Фигура 23



Фигура 24



Фигура 25



Фигури 20–25

- Фигура 20. Сколиоза (изкривяване на гръбнака) при лице, което стои във възможно най-изправена позиция. На тази илюстрация се вижда първичната крива в торакалната област (съдържаща ребрата) и компенсаторната вторична крива в лумбалната област (долната част на гърба) (3).
- Фигура 21. Момиче със сколиоза. Когато се извисява, може да се види изгърбване отгясно, където ребрата са завъртени навън. (3)
- Сколиозата обикновено се открива при рутинен скрининг, когато пациентът бива помолен да се наведе напред колкото е възможно повече (тест на Адамс), или в училище, или по време на редовните прегледи на децата. По време на този преглед детето сваля блузата си (може да не сваля сутиена) и стои изправено, със събрани стъпала. Преглеждащият първо проверява дали раменете, лопатките и бедрата са равни (неравните рамене може да са признак на сколиоза) и дали гръбнакът е прав. След това детето се навежда напред до нивото на бедрата с отпуснати ръце и събрани пръсти. При деца със сколиоза навеждането напред ще помогне да се открие всяка асиметрия на гърба или задната стена на гърдите, причиняваща издигане на едната страна на гърба или издаденост на ребрата.
- Фигура 22. Преглед за изместена тазобедрена става. Горна снимка: Лявата тазобедрена става е изместена. Долна снимка: Изместената бедрена глава е релокирана в тазобедрената става с помощта на теста на Ортолани (3).
- Фигура 23. Cubitus valgus е налице, когато ъгълът между дългата ос на горната част на ръката и оста на предмишницата (с насочени напред пръсти) е по-голям от 15 градуса. (3)
- Фигура 24. Деформация на Маделунг. Тази относително рядко срещана деформация при синдром на Търнър се причинява от необичайно развитие на дългите кости на предмишницата. Краят на улната е изместен нагоре (стрелката). (3)
- Фигура 25. Рентгенова снимка на ръката, показваща къса четвърта метакарпална кост. Стрелката сочи четвъртата метакарпална кост на ръката. Тъй като четвъртата метакарпална кост е къса, тя пада под линията, която докосва краищата на третата и петата метакарпални кости.



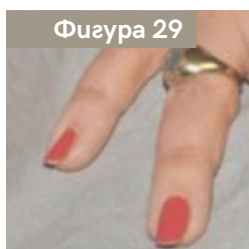
Фигура 26



Фигура 27



Фигура 28



Фигура 29



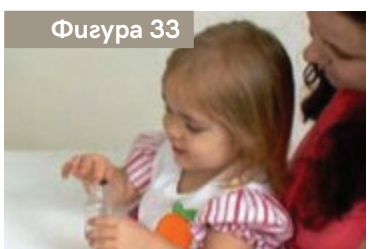
Фигура 30



Фигура 31



Фигура 32



Фигура 33

*Плоско стъпало* (pes planus) се среща често (Фигура 30). Стъпалата са относително големи в сравнение с ръста и се увеличават при терапия с растежен хормон.

## Кожа

*Бенки* (невуси) се срещат често при синдром на Търнър, като броят им се увеличава с възрастта (Фигура 31). Смята се, че вероятността те да се превърнат в ракови е същата, като при общата популация. Въпреки това е разумно семействата да следят за признаци, които могат да сочат ранен меланом (ABCD на английски): Assymetry (асиметрия – едната половина на бенката изглежда различно от другата половина), Border (границата е неравна или неочертана), Color (цветът варира) и Diameter (диаметърът е по-голям от този на гумичка на молив) (> 6 mm). Другите опасни признаци на злокачествен меланом включват внезапна промяна на външния вид на бенката, сърбеж или болезненост на бенката и зачервяване или оток около бенката.

*Хипертрофични белези* (Фигура 32) и *келоиди* могат да се появяват по-често при синдром на Търнър. Хипертрофичните белези са плътни, червени белези в резултат на нараняване на кожата и най-често се появяват по гръдната кост, ушите и раменете. Те обикновено растат

само в непосредствено засегнатата област и намаляват размера си и гразненето в рамките на година или две. За разлика от тях келоидите се образуват в рамките на тъкан с белези, като след това се разпространяват извън областта на първоначалното нараняване и се разрастват върху нормалната кожа.

## Поведение

*Поведенческите* признаци могат да включват лошо хранене и забавено развитие при новородените. Като цяло лицата със синдром на Търнър са с нормален интелект, но при някои може да се наблюдава разстройство на невербалното научаване. При по-големите деца и възрастните признаците включват проблеми с координацията, подравняването на колони с цифри, наблюдението на посоки, организирането на работата и „социалното“ приспособяване. Оценките на развитието на нервната система (Фигура 33) могат да помогнат за идентифицирането на специфичните силни и слаби страни и съставянето на планове за улесняване на научаването.

## Заклучение

Има много признаци, които се срещат по-често в популацията със синдром на Търнър, отколкото в общата популация. Познаването на тези признаци помага за ранното диагностициране на синдрома на Търнър и, в някои случаи, за ранното лечение на съпътстващите проблеми.

## Литература

1. Photograph courtesy of Earl Nichols and the University of North Carolina at Chapel Hill
2. Clement-Jones M et al. Hum Mol Genet 2000. vol 9 (5): 695-702
3. Copyright Eli Lilly and Company. All Rights Reserved. Used with Permission.

### Фигура 26-33

- Фигура 26. Къса четвърта метакарпална кост. Има трапичка на мястото, където трябва да е ставата на пръста. (3)
- Фигура 27. Единична палмарна гънка на дясната ръка и две нормални гънки на лявата ръка. (3)
- Фигура 28. Лимфедем на стъпалата при новородено. Горната част на краката е подпухнала. Ноктите са диспластични (зле формирани). Те са малки и влизат под остър ъгъл, което ги кара да обръщат нагоре. (1)
- Фигура 29. Нокътна дисплазия при възрастен човек. Ноктите са тесни и поставени донякъде дълбоко. (1)
- Фигура 30. Плоско стъпало (наричано още *pes planus*). Обърнете внимание на липсата на вгидм свод. (3)
- Фигура 31. Множество бенки на ръката на 12-годишно момиче.
- Фигура 32. Хипертрофичен белег в мястото на инцизия на бедрото.
- Фигура 33. Дете, подложено на оценка на развитието на нервната система. (3)

ГЛАВА

8

# Синдромът на Търнър от генетична гледна точка

JUN XU

(ЧУН КСЮ)

д.м.

категра по биомедицински науки,  
университет Тафтс,  
Норт Графтън, МА, САЩ

CHRISTINE M. DISTECHE

(КРИСТИН М. ДИСТЕШ)

д.м.

категри по патология и медицина,  
Вашингтонски университет  
Сиатъл, Вашингтон, САЩ





## Резюме

Липсата на една полова хромозома при синдром на Търнър влияе върху клетъчните и физиологичните процеси, за които се изисква критично ниво на определени, свързани с пола генни продукти. Ролята на SHOХ (хемеобокс съдържащ ген на ниския ръст) гена за фенотипа на ниския ръст дава пример за важността на правилната дозировка на гените. Дивергенцията между половите хромозоми се придружава от прогресивен старт на дозиращи механизми, за да се гарантира балансирана експресия на гени чрез положителна регулация на гените на активната Х и инактивация на Х при лицата от женски пол. Лицата със синдром на Търнър се различават от мъжете по липсата на Y хромозома, а от жените – по липсата на инактивна Х. По този начин гените с хаплоинсуфициенция (което означава, че присъстват само в едно копие вместо нормалните две копия) при синдром на Търнър са тези с Х/Y хомология, включително гените, разположени в псевдоавтозомните райони. Тези гени обикновено избягват Х инактивацията при нормалните жени и поради това при синдром на Търнър ще има по-слаба експресия. Освен това физическото присъствие на две активни Х хромозоми е необходимо за нормалната оогенеза (развитието на яйцеклетки при жените). В тази глава разглеждаме ролята на гените, които могат да участват при синдром на Търнър.

Лицата със синдром на Търнър са жени с една Х хромозома, т.е. могат да се разглеждат като такива с липса на една Х хромозома. Мъжете също имат една Х хромозома, но са

защитени от наличието на тяхната Y хромозома. Една промяна на генната активност/дозировката не винаги води до дефицит на функцията на клетката или орган. При много гени нивото на експресия в дадени видове клетки може много да се различава между индивидите без видими резултати. Резултатът на тези гени е или над и извън минималното ниво, изисквано за нормално функциониране, или системата за обратна връзка коригира и координира дейността на взаимодействията гени. Всъщност броят на автозомните (автозоми са хромозомите 1–22, за разлика от половите хромозоми) гени се транскрибират от отделни алели, подобно на ситуацията с повечето Х-свързани гени при жените и Y-свързаните гени при мъжете (46). Въпреки това дозировката на значителен брой гени в цялата хромозома има критично значение за нормалното развитие и функциониране на организма. Това се подкрепя от наблюдението, че монозомията или тризомията за повечето автозоми е летална, вероятно поради променената дозировка на специфични гени, чието ниво на експресия може на свой ред да повлияе на гените на други хромозоми поради мрежови взаимодействия (41). Ефектите на генната дозировка са специфични за определени видове клетки и/или етапи на развитие, което затруднява разпознаването на важни гени, без да се знае къде и кога да се търси тяхната дисрегулация.

Половите хромозоми на бозайниците се различават значително по тяхното съдържание на гени. Човешката Х хромозома съдържа около 1500 гени, докато Y хромозомата съдържа само 150 гени, в това число тези, чиито копия не се транслират. Много Y-свързани гени се губят поради потискане на рекомбинацията между големи количества

полови хромозоми (24). Освен това Y-свързаните гени се различават, за да придобият функции с предимства за мъжете като тези, свързани с мъжкия фертилитет (104). Загубата и диференциацията на Y-свързани гени предполага, че повечето X-свързани гени остават с един алел при мъжете и два алела при жените. За да се поддържа балансирана експресия на бозайнически геном, трябва да се развият два регулаторни процеса: (1) X положителна регулация за удвояване на генната експресия на активната X хромозома и при двата пола (48; 92); и (2) инактивация на X, за да се заглуши едната X хромозома и да се избегне хипер транскрипция при жените (82). Инактивацията на X се осъществява по време на ранното ембрионално развитие, когато на случаен принцип във всяка клетка се избира коя X хромозома да бъде заглушена. Състоянието на заглушеност се поддържа от комбинация на епигенетични механизми, в това число връзка с не кодирана РНК XIST, хистонови модификации и ДНК метилиране в 5'край на гените (51). Избраната инактивна X, X<sub>m</sub> (майчина X) или X<sub>p</sub> (бащина X) допълнително се заглушава във всички следващи дъщерни клетки, освен в ооцитите (прекурсори на женските зародишни клетки), където и двете X хромозоми са активни (44).

За повечето човешки X-свързани гени нивата на транскрипция са сходни между 46,XX лицата от женски пол, 46,XY лицата от мъжки пол и 45,X лицата със синдром на Търнър. Експресията на X-свързани гени се „компенсира“ между лицата с една или две X хромозоми поради инактивацията на X. Заглушаването на X обаче не е толкова цялостно и равномерно, както първоначално се смяташе. Част от X-свързаните гени, известни като „избягващи гени“ и представляващи около 15% от X-свързаните

гени, успяват да бъдат експресирани от инактивната X хромозома (22). Много избягващи гени се откриват в двата терминални района на човешката X хромозома, която споделя цялостна идентичност с терминалните райони на Y хромозомата. Тези два района се наричат псевдоавтозомни райони: PAR1, намиращ се в късото рамо, и PAR2, в дългото рамо. SHOX, генът, който в най-голяма степен отговаря за фенотипа на ниския ръст (фенотип означава наблюдаема характеристика, за разлика от генотипа, който представлява генетичния състав) при синдром на Търнър, е един от PAR1 гените.

Други гени, които избягват инактивация на X, са разположени в не псевдоавтозомния район на X. При жени те се транскрибират от двете X хромозоми, въпреки че нивото на транскрипция от инактивната X обикновено е по-ниско в сравнение с активната X. Някои от тези гени имат паралог (подобно копие) на Y хромозомата, докато други са го загубили. За X/Y паралоzi с подобна функция, запазването на Y-свързано копие предполага, че е достатъчно важно дозировката да е балансирана между половете. Тези X-Y генни двойки са кандидати за етиологията на синдрома на Търнър. Освен това избягващите гени, които са загубили или диференцирали тяхното Y-копие, могат да участват, ако имат специфична женска функция, зависеща от тяхното по-високо ниво на експресия при жените. И накрая, гените, за които се знае, че са предмет на инактивация на X в соматичните клетки, трябва да се разглеждат и предвид ролята им във фенотипа на яйчникова дисгенеза при синдром на Търнър, тъй като и двете X хромозоми стават активни при нормални женски зародишни клетки, допускайки, че

тези гени също ще имат хаплоинсуфициенция в ооцитите при синдром на Търнър (44).

По-долу се описват подробно отделните гени, разположени във и извън PAR, по отношение на тяхната функция и дисрегулация, и свързаните фенотипи. Сравненията между хората и мишките са полезни, тъй като мишките с една X хромозома не се засягат от повечето фенотипи на синдрома на Търнър, освен по отношение на леко намаляване на фертилитета и някои видове дефицит на вниманието (18; 29). Следователно X-свързаните гени, които показват значителни разлики в местоположението и регулацията между видовете, са атрактивни кандидати (33). За повечето обсъждани по-долу гени, освен *SHOX*, досега не е потвърдено, че участват конкретно в синдрома на Търнър. Някои гени, които не се обсъждат тук, имат неизвестна функция и/или играят неизвестна роля за заболяването. Много от обсъжданите гени играят важна роля за развитието, хроматиновата структура, невронната функция и имунитета, което предполага, че играят роля и за синдрома на Търнър. Ефектите на дозиранката могат упражняват натиск по време на специфични етапи на развитие или върху тъканите; те могат да засегнат както ембрионите 45,X и/или тяхната плацента, така и оцелелите възрастни. Тъй като повечето фетуси със синдром на Търнър не оцеляват, важно е да се има предвид, че хаплоинсуфициенцията е много летална. При синдром на Търнър е важно да се измерват глобалните промени в генната експресия. Въз основа на други проучвания на анеплоиди, като синдром на Даун или тризомия 21, очевидно е, че промените в дозиранката в дадена хромозома могат да засегнат други гени, които се намират някъде в генома (78).

## 1. XY генни двойки

### 1а. Псевдоавтозомни гени

Гените, разположени в псевдоавтозомните райони, остават идентични в половите хромозоми поради честата рекомбинация (обмяна на генетичен материал между хромозомите по време на сдвояване) между тези райони при мъжка мейоза. Честотата на обмяна в PAR1 е 20 пъти по-висока, отколкото където и да е другаде в генома, което предполага, че този процес е съществен за правилната сегрегация на половите хромозоми (12). PAR1 гените, броят на които е поне 24, се транскрибират и от двете полови хромозоми при мъжете и жените (106). В противовес, не всички пет гени, открити в PAR2, се транскрибират и от двете полови хромозоми (виж по-долу). Човешките PAR1 гени не се запазват в мишките полови хромозоми, а се намират в автозомите. Ние разглеждаме основните функционални аспекти и ролята за заболяването на PAR гените в реда от края на късото рамо до този на дългото рамо (Фигура 1).

### *PPP2R3B*

Фосфатаза 2A (PP2A) е хетеротриизмерен протеин, който участва в репликацията на ДНК, прогресията на клетъчния цикъл и междуклетъчните връзки. Нейната β подединица, кодирана от *PPP2R3B*, отговаря за субстратната специфичност (143). PP2A участва в протеиновия комплекс, който е замесен в семейните кавернозни церебрални малформации, състояние, което е свързано

с припадъци и удари (47). *PPP2R3B* е силно полиморфичен между лицата, вероятно поради изключително високата рекомбинация в PAR1 (112).

### *GTPBP6*

GTP свързващият протеин 6 съдържа няколко GTP свързващи райони и е кодиран от експресиращ се повсеместно ген, запазен сред някои видове (45). Свърхекспресията на *GTPBP6* при синдром на Клайнфелтер очевидно корелира с вербалния IQ (135), което предполага, че дозировката на този ген може да е от значение.

### *SHOX*

*SHOX* (хомеобокс съдържащ ген на ниския ръст) е най-добре изученият PAR1 ген, чийто дефицит на дозировка е отговорен най-малкото за ниския ръст при синдром на Търнър (12). *SHOX* се запазва в голяма степен при различните видове, в това число риби и пилета. *SHOX* протеинът е основният регулатор на генната транскрипция в хондроцитите. При свързване на диференциращите сигнали към прекурсорите на тези клетки, *SHOX* мигрира от цитоплазмата в ядрото, където двата *SHOX* протеина образуват димер, свързват се със специфични ДНК секвенции и включват транскрипцията на гените, които са свързани с диференциацията на хрущялите и костите. Структурата на хомео домейн на този протеин е особено важна за този процес и често мутира при пациенти със скелетни аномалии (12). Двойната дозировка на *SHOX* е изключително важна за нормалното костно развитие и мутациите в едното копие на *SHOX* обикновено причиняват дисхондростеза на Лери-Вайл, за която е характерен непропорционално нисък ръст и забележима крива на радиуса (известна също като „деформация

на Маделунг“). По-тежки симптоми възникват, ако и двете копия са изтрити или дефектни, което е известно като мезомелична дисплазия на Лангер (149).

По време на развитието се включва сложна регулаторна система, съставена от протеинови фактори, за да се гарантират подходящи нива, време и местоположение на *SHOX*. В птичия ембрион *SHOX* е ограничен в централното ядро на ранния зародиш на крайника, а по-късно – в проксималните две трети на крайниците. Това пространствено ограничение се определя от инхибиторните ефекти на протеините в околните тъкани – FGFS и BMPs от дисталната страна и ретиновите киселини от проксималната страна (128). Когато в птичите ембриони има допълнителни копия на *SHOX*, развиват се повече хрущялни възли и по-дълги скелетни елементи (128). Следователно фенотипът е изключително чувствителен към дозировката на *SHOX* и не е учудващо, че хаплоинсуфициенцията за този ген причинява фенотип на ниския ръст при синдром на Търнър.

*SHOX* е сред най-често мутиращите гени при хората, като тази честота е едно на всеки 1 000 новородени (84). Високата честота на мутации на изтриване може да се припише на повтарящи се ДНК секвенции, като Alu елементи, разпръснати покрай *SHOX* (113). Освен това ДНК секвенции, които упражняват регулаторни ефекти върху транскрипцията на *SHOX*, са идентифицирани на разстояние хиляди основни двойки нататък. В случай на фамилна скелетна дисплазия (диспропорционален нанизъм с къси крайници), голяма X инверсия се споделя от симптоматичната майка и син, като точката на прекъсване се намира на повече от 30kb нагоре от *SHOX* (13).

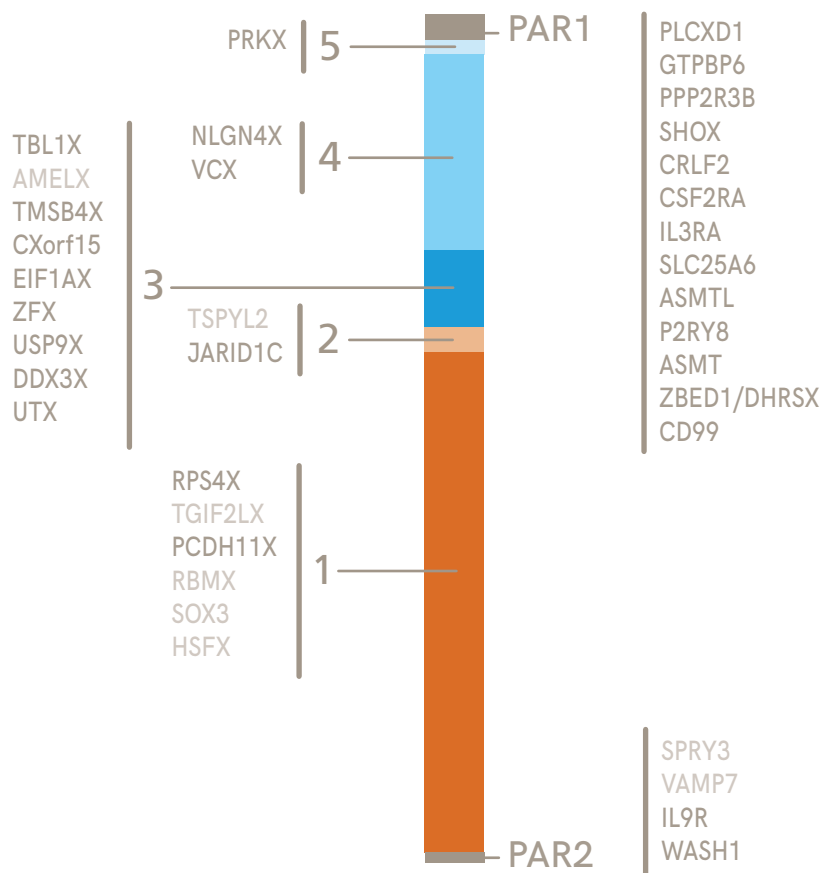
Големи изтъривания се откриват също и в секвенциите надолу, на 48kb и 215kb от *SHOX* при пациенти с дисхондростеоза на Лери-Вайл (109). Полезна и честоактуализирана онлайн база данни ([http://hyg-serv-01.hyg.uni-heidelberg.de/lovd/index.php?select\\_db=SHOX](http://hyg-serv-01.hyg.uni-heidelberg.de/lovd/index.php?select_db=SHOX)), която изброява полиморфизмите, малките изтъривания и вмъквания, идентифицирани в *SHOX*, заедно с описание на фенотипите,

начина на наследяване и етничността (199 записа в най-новата версия от 12 април 2007 г.) (93).

Прието е да се смята, че *SHOX* играе роля за определянето на окончателния ръст, но е по-вероятно той да влияе върху съотношението между височината в седнало положение и височината (SH/H). *SHOX* мутации се откриват

### Фигура 1

Схема на човешката X хромозома, сочеща позицията на гени с копия в X и Y хромозомите, в това число гени, разположени в PAR1 и PAR2 районите и в 5-я еволюционен пласт. Гените в черно избягват инактивация на X; гените в сиво са предмет на X инактивация, а гените в светлосиво не са проучвани.



при 3,2% от децата с идиопатичен нисък ръст; но сред тези с голямо съотношение SH/H мутациите се увеличават до 22% (62). Добре е да се ползва новата установена система за оценка на фенотипове, когато се преценява дали детето с нисък ръст трябва да се тества за *SHOX* мутации (103). За да се създаде тази скала са скринирани 1 608 родствено несвързани деца със спорадичен или наследствен нисък ръст, измежду които са открити 68 *SHOX* мутации (4,2%). Всъщност и двете групи участници, със или без *SHOX* мутации, не се различават по височина. Въпреки това костни дисморфни признаци като късо рамо и подбедрица, cubitus valgus, деформация на Маделунг, високо небце и мускулна хипертрофия се наблюдават много по-често при децата с мутации. Освен ниския ръст, аномалиите, свързани със *SHOX* дефекти, включват груби трабекуларни елементи, къси метакарпални/метатарзални кости с разширени метафизы, променена костна структура на китката, радиален/тибиален наклон, триъгълна форма на радиалната глава, изменена тубероза на раменната кост и аномалии на главата на тазобедрената кост (118).

### *CRLF2*

*CRLF2* (цитокин рецептор-подобен фактор 2) кодира интерлевкинов рецептор. Лигандът на *CRIF2* е тимусният стромален лимфопоетин (TSLP) (146). TSLP се произвежда основно от бариерни епителни клетки. Посредством действието си върху миелоидните гендритни клетки, TSLP въздейства върху набор от процеси като позитивната селекция на регулаторни Т клетки, хомеостазата на периферните Т клетки и медираното от Т клетки алергично възпаление (147). Свъръхекспресията

на TSLP влошава алергичните реакции като астма, което говори за дозов ефект.

### *CSF2RA* и *IL3RA*

Интерлевкиновите рецептори често формират хетеродимери, състоящи се от лиганд-специфична  $\alpha$ -верига и обикновена  $\beta$ -верига (68).  $\alpha$ -веригите на рецепторите за интерлевкин-3 (IL3) и за гранулоцитно-макрофаген колонистимулиращ фактор (GM-CSF) са кодирани от двата свързани PAR1 гени *IL3RA* и *CSF2RA*. Многочислените цитокини като IL3 и GM-CSF се конкурират за намаляващите  $\beta$ -вериги на повърхността на хемопоеичните клетки и предизвикват ясни целуларни отговори. Повишена експресия на *IL3RA* е установена при острата миелоидна левкемия (ОМЛ) (123). Дозата на тези гени може също да е съществена при аутоимунните разстройства, често срещани при синдром на Търнър. При един пациент с XX обрнат мъжки пол, диагностициран с предпубертетен системен лупус еритематозес, PAR1 гените, алокирани между *IL3RA* и *CD99* и включващи *IL3RA* и *CSF2RA*, са тризомни вследствие на транслокацията на част от Y към една от X хромозомите (23). Това проучване предполага, че дозата на *IL3RA* и *CSF2RA* (а вероятно и на други PAR1 гени) може да играе роля при аутоимунните заболявания. И все пак, един доклад за три момичета с монозомия при PAR1 гените, включително *IL3RA* и *CSF2RA*, които са имали сравнително нормално развитие (с изключение на нисък ръст, вследствие загуба на *SHOX*) предполага, че тези гени може да не участват във фенотиповете при синдрома на Търнър, които се появяват в ранна възраст (63). Пулмоналната алвеоларна протеиноза може да бъде причинена от дефицит при *CSF2RA* (85; 125).

*SLC25A6*

Генът *solute carrier family 25, member 6* кодира аденин нуклеотид транслоказа -3, член на семейството ADP/ATP транслоказа. Човешката популация притежава четири изоформи на аденин нуклеотид транслоказа, кодирани от гени, които са диференциално експресирани при различни видове клетки и различни етапи на растеж. SLC25A6 е транслокиран от автозом в човешките и на сходни примати полови хромозоми (129). SLC25A6 е включен във вътрешната мембрана на митохондриите, където катализира ATP-ADP обмена и, впоследствие, допринася за енергийния метаболизъм. Като компонент на пермеабилната преходна мембрана, той има роля и при митохондриално-медираната апоптоза, която се влияе както от свръхекспресията, така и от дефицита на гена, което говори за дозов ефект (144).

*P2RY8*

*P2RY8* (пуринергичен P2Y рецептор, G-протеин свързан, 8) е член на пурин нуклеотид G-протеин свързаното рецепторно семейство, който се експресира силно в лимфоцитите и това определя неговата важна роля в тези клетки. Активираният P2RY8 рецептор предизвиква транскрипционни генни изменения, медирани посредством различни сигнални пътища като CREB и ELK-1. Пациентите с левкемия често експресират повишени нива на P2RY8, което вероятно предизвиква погрешно регулирана експресия на таргетни гени (42). Нарушението при *P2RY8* вследствие на X инверсия се свързва със забавено умствено развитие в семейството; все пак, инверсията нарушава още един X-свързан ген извън PAR, който се експресира силно в мозъка и така най-вероятно причинява фенотипа (20).

*ASMT*

Ацетилсеротонин О-метилтрансфераза е последният ензим, включен в синтеза на мелатонин, пептиден хормон, произведен в епифизата, който синхронизира биологичния часовник (циркадният ритъм) при различните органни системи. Един частично изтрит ASMT ген се свързва с повишен риск от аутизъм, което се базира на откритието, че този вид ген се открива при 2% от общата популация и при 7% от индивидите с аутизъм, по-специално тези със забавено умствено развитие (19). Наличието на единична X хромозома при синдром на Търнър би поставило тези индивиди в същата рисковата група като мъжете. Въпреки това връзката между ASMT и аутизъм е все още противоречива (130). Повишена доза ASMT и евентуално други PAR1 гени може също да има заличаващ ефект: трипликация на PAR1 от ASMT до XG е докладвана при пациент с шизофрения, разстройство, което се среща често при синдром на Клайнфелтер и при жени с три X (108).

*ZBED1/DHRX*

*ZBED1* (цинк фингър, BED-тип, съдържащ 1) и *DHRX* [дехидрогеназа/редуктаза (SDR семейство)] са наслагващи се транскрипционни звена. ZBED1 се експресира повсеместно и произвежда ДНК свързан протеин, също познат като свързан с ДНК репликация свързващ фактор (DREF). Свързаните с ДНК репликация елементи (DREs) често се откриват при промоутъри на гени, включени в ДНК репликация и клетъчна пролиферация. Например, много гени за рибозомални протеини съдържат DREs в техните промоутъри, позволяващи тези функционално свързани гени да се транскрибират координирано. РНК-медираната



намеса при отстраняването на DREF и *in vivo* показва, че този фактор е необходим за нормална прогресия по време на клетъчния цикъл (97).

### *CD99*

*CD99* кодира на повърхността на Т клетките гликопротеин, който играе важна роля при възпалителния отговор. Възпалението стартира миграция на левкоцитите към мястото на възпаление. Когато пристигнат, левкоцитите свързват техните *CD99* протеини с тези на ендотелните клетки, покриващи кръвоносните съдове, като така формират здрава връзка. Хомофилното привличане между *CD99* протеините на двата клетъчни вида ускорява трансмиграцията на левкоцити до мястото на възпалението (136). Повишено ниво на *CD99* се свързва с атеросклероза. При мишки, ваксинирани срещу *CD99*, има по-малко *CD99*-експресиращи клетки и по-малко левкоцити, изпратени до атеросклеротичните лезии, което води до по-малко остри атерогенни симптоми (134).

### *SPRY3, VAMP7*

Тези два гена се съдържат в PAR2. За разлика от гените в PAR1, *VAMP7* (съдово свързан мембранен протеин 7) и *SPRY3* (хомолог за наследственост 3) се транскрибират само от активната X хромозома при мъжете и жените (37). Заглушеното копие на *VAMP7* започва да се свързва с репресивни епигенетични марки, които включват ДНК метилиране и хистоновы модификации както върху активната X, така и върху Y, посредством механизъм, сходен на X инактивацията (86). При индивидите със синдром на Клайнфелтер са заглушени две или три копия на

*VAMP7* (107). Същевременно заглушеното копие на *SPRY3* се свързва само с хистоновы промени (30). Тъй като *VAMP7* и *SPRY3* са заглушени върху деактивираната X и върху Y, малко вероятно е да имат влияние при синдром на Търнър.

### *IL9R*

*IL9R* (интерлевкин 9 рецепторен прекурсор) беше наскоро добавен към половите хромозоми, разположени в PAR2. Този ген не подлежи на X инактивация или Y заглушаване. *IL9R* може да играе роля при астма (66).

## *16. Не-псевдоавтозомни X-Y двойки гени*

Не-псевдоавтозомните двойки гени с копия върху X и Y хромозомите са предимно остатъци от наследствени прото-полови хромозоми, развили се от двойка автозоми и прогресивно променени вследствие липсата на рекомбинация (Фигура 1) Няколко X/Y двойки гени, включващи *PCDH11X/Y* (протокагерин 11) и *TGIF2LX/Y* (TGFB-индуциран фактор хомеодомейн 2) са били транспонирани между половите хромозоми след разделянето на човешкото родословно дърво от това на шимпанзето (106). Не-псевдоавтозомните X-свързани гени, които имат Y-свързан паралог обикновено избягват X инактивацията, т.е. постоянно генерират транскрипции от неактивната X, макар и при понижено ниво, в сравнение с алелите върху активната X. Поради това мъжете ще имат по-слаба експресия на X паралози, освен ако Y паралозите не осигуряват известна компенсация. Въпреки това Y паралозите не винаги могат да имат еднаква функция



и те също често се експресират с намалена скорост в сравнение с активните X атели (Nguyen and Distechе, непубликувани резултати). Значителни разлики съществуват между хората и мишките по отношение на запазването на Y паралози и избягването на X инактивация, което е важно да се има предвид, тъй като мишките с една X имат много по-лек фенотип, отколкото лицата със синдром на Търнър (33).

Избягващите гени (със или без Y паралоз) представляват около 15% от човешките X-свързани гени (22). Други 10% от X-свързаните гени избягват вариабилно, т.е. тяхната експресия от инактивната X се различава между тъканите, възрастните и/или женските индивиди в популация. Трябва да се отбележи, че избягването на X инактивацията е проучвано предимно в клетъчни линии, което може да не е представително за *in vivo* ситуацията. Освен това етапът на развитие, по време на който започва да се транскрибира избягващ ген върху инактивната X, варира. *Jarid1c*, например, избягва X инактивация при предварително имплантирани миши ембриони, но се превръща в преходно заглушен, когато на по-късен етап се установява случайна X инактивация (77; 100). Това заглушаване обаче е нестабилно и скоро се връща към първоначалното състояние, така че *Jarid1c* избягва X инактивацията във възрастни соматични клетки (77). Механизмът на тази обратимост не е изцяло изяснен, но може да се дължи на отсъствието на ДНК метилиране. Други избягващи гени могат никога да не бъдат заглушени в инактивната X, дори при ранни ембриони; и обратно, някои гени могат да се реактивират само в гадени линии, което води до различно избягване между тъканите. Избягващите гени

изглежда се разделят от гените, предмет на X инактивация, по райони, които свързват хроматин изолиращия протеин CTCF, който може да предотврати ДНК метилирането и да предпази тези гени от стабилното им заглушаване (39). Важната роля на районите, които заобикалят един избягващ ген („домейн“) е подчертана от проучвания, които показват, че *Jarid1c* все още може да избегне, когато се вмъква като голям BAC трансген в рамките на райони, предмет на X инактивация (75), докато частичното вмъкване не води до избягване (25).

Запазването на Y-паралозите на не-псевдо-автозомните X/Y генни двойки до голяма степен не е обяснено. Тези Y-свързани гени могат да останат интактни, тъй като осигуряват предимства при възпроизводството и оцеляването. Някои Y паралози се експресират изключително в тестисите. Въпреки това броят на Y паралозите изглежда има същата функция, като X паралозите въз основа на функционални проучвания и повсеместна експресия в множество тъкани. За тези гени дозировката може да е важна и хапло инсуфициенцията може да предизвика анормални фенотипи при синдром на Търнър. Теорията за полезни Y паралози, които могат да предпазят мъжете от хапло инсуфициенция, е тествана индиректно чрез изчисляване на съотношението между несинонимните замествания (Ka, промени в ДНК секвенция, които променят аминокиселинната секвенция) и синонимните замествания (Ks, промени в ДНК секвенция, които не променят аминокиселинната секвенция). Ако генът е „защитен“ и в популацията са „похълнали“ мутации, той трябва да е с ниско съотношение Ka/Ks сред различните видове. Анализът на различни

Y-свързани гени при примати предполага, че тези гени са с положителна селекция (54). Следователно, за някои гени, мъжете могат да са защитени от синдром на Търнър поради запазването на Y паралог, което прави тези X/Y генни двойки атрактивни кандидати. Y-свързаните гени могат да играят и индиректна роля при синдром на Търнър, тъй като действат като незначителни антигени на хистологичната съвместимост и по този начин могат да предизвикат аутоимунни отговори при лица с мозаицизъм и 46,XY клетъчна линия. Наличието на клетъчна линия с Y хромозома увеличава също риска от гонадобластома при пациенти с гонадна дисгенеза (132).

По-нататък разглеждаме X/Y генните двойки, които могат да играят роля при синдром на Търнър. Позицията на X/Y генните двойки е показана на Фигура 1. Потенциалната вариабилност в степента на избягване на X инактивация в различните тъкани и по време на различните етапи на развитие предполага, че са необходими допълнителни проучвания, за да се разкрие напълно ролята на тези гени при синдром на Търнър.

#### *PRKX/Y, NLGN4X/Y, VCXA/Y, TBL1X/Y, AMELX/Y*

*PRKX* кодира протеин киназа X, *NLGN4X*, неврологинин 4X, *VCXA*, различни зареждащи протеини X-A, *TBL1X*, приличащ на трансгудин (бета)-1 протеин и *AMELX*, амелогенин. *PRKX* е cAMP-зависима серин/треонин киназа, замесена при аутозомно доминантно поликистозно бъбречно заболяване (76). *NLGN4X* е кандидат за аутизъм и умствени разстройства; но пациентите с хетерозиготно заличаване

(някои включващи *VCX*) не са засегнати (56; 83), което предполага, че тези гени, първоначално предложени като кандидати за неврологично нарушение при синдром на Търнър, могат да не участват (148). Мутациите в *AMELX* причиняват амелогенеза имперфекта (26). *TBL1X* участва в патогенезата на очния албинизъм с по-късна поява на сензонеурална глухота (10). При мишките *Tbl1X* е предмет на X инактивация, но не такъв е случаят при хората (33). Функциите на Y-свързаните паралоги не са добре определени: хетерозиготните заличавания на *PRKY*, *TBL1Y* и *AMELY* изглежда нямат фенотипен ефект, което предполага, че тези гени не играят роля при синдром на Търнър (60).

#### *TMSB4X/Y*

*TMSB4* паралозите кодират тимозин B4 пептида, като се синтезират повсеместно и обилно във всички тъкани (70). Не е известно дали X- и Y-свързаните гени се различават по функция. Тимозин B4 е относително малък пептид (43 аминокиселини), който участва в процесите на развитие и патологичните процеси (50). Тимозин B4 участва в развитието на съдовата система и поради това е кандидат за фенотипа на лимфедем при синдром на Търнър.

Тимозин B4 е ключов играч в модулирането на клетъчната мобилност чрез секвестриране на мономерните актини. Много клетъчни събития, в това число миграцията, митозата и ендоцитозата, зависят от полимеризацията на актин (50). Увеличеното ниво на *TMSB4X* води до по-голям актинов запас и оттам – до по-висока мобилна компетенция на клетката. *TMSB4X* очевидно е важен за образуването на коронарни съдове (Smart et al., 2007; 14).

В миокарда прогениторните клетки се разделят или на гладки мускулни клетки, или на ендотелни клетки и заедно образуват съдовете. Когато *Tmsb4x* е заглушен в мише ембрионално сърце, родените в епикарда прогениторни клетки не успяват да мигрират в миокарда и не се образува съд (Smart et al., 2007). При възрастни тимозин  $\beta 4$  пептидите вероятно допринасят за обновяването на регресирани съдове след сърдечно увреждане (Smart et al., 2007).

Освен ролята си за развитието на коронарни съдове тимозин  $\beta 4$  стимулира растежа на коса чрез стимулиране на растежа, миграцията и диференциацията на фоликулни стволови клетки; участва също и в заздравяването на рани (101; 102). Тимозин  $\beta 4$  подобрява мобилността на туморните клетки и неговата експресия се увеличава преди появата на метастази (59). *TMSB4Y* се експресира повсеместно (70) и при някои пациенти е отговорен за заболяването „присадка срещу приемник“ (GvHD) (31).

### *EIF1AX/Y*

*EIF1AX/Y* кодира протеините на фактор 1A на еукариотното инициране на трансляция, което улеснява разпадането на рибозомите на 60S и 40S подединици и последващото свързване на инициатора Met-tRNA към подединицата 40S (89). Тези универсално запазени фактори за инициране на трансляция са важни за синтеза на протеини. И *EIF1AX*, и *EIF1AY* се експресират повсеместно (70). Не е ясно дали дозировката на тези важни гени може да играе роля за синдрома на Търнър, или може да се появи увеличение на компенсаторния протеин. *EIF1AY* се разпознава като незначителен антиген на HY (89).

### *ZFX/Y*

*ZFX* (цинк фингър, X-свързан) е един от първите идентифицирани гени, които избягват X инактивация. И двата паралога се експресират повсеместно при хората. От дълго време се спекулира, че *ZFX/Y* може да играе роля при синдром на Търнър, особено за развитието на яйчниците (2; 8; 81; 119). Въпреки че приличащи на синдром на Търнър симптоми присъстват при някои XY жени с обрнат пол и *ZFY* заличаване, не винаги случаят е такъв (32; 90).

Генната двойка *ZFX/Y* може да участва във високата честота на ембрионална леталност на фетуси със синдром на Търнър предвид важната роля на *ZFX* в обновяването на стволовите клетки. И X и Y-свързаните гени активно се транскрибират на четвъртия клетъчен етап (127). *ZFX* образува комплекс за регулиране на транскрипцията с *Snf3*, *Trim28* и *c-Myc*, които действат отделно от *Nanog*, *Oct4* и *Sox2* основния комплекс по време на ранното ембрионално развитие при мишки, за да гарантира самообновяването на ембрионалните стволови клетки (43; 53). Комплексът за регулиране на транскрипцията, съдържащ *ZFX*, участва и в развитието и хомеостазата на възрастни B клетки (7). *ZFX* и *ZFY* могат да не са функционално взаимозаменяеми. Предполага се, че ранната поява на *ZFY* експресия допринася за предимството на мъжки растеж при предварително имплантирани ембриони. *ZFY* действа като незначителен антиген на HY (31).

При мишки *Zfx* е X-инактивиран при женските, а *Zfy* се експресира само в тестисите. Въпреки това различни характеристики на синдром на Търнър са забелязани при *Zfx* мутантна мишка (81). Аномалиите могат да се открият при мъжките и женските мутанти още на 12,5 ембрионален ген, когато броят на първичните

зародишни клетки и размерът на ембриона са по-малки в сравнение с другите типове ембриони. Хомозиготните мутантни възрастни женски страдат от недостиг на ооцити, което води до значително скъсен период на репродуктивност.

### *USP9X/Y*

X и Y-свързаните USP9 (повсеместно специфична пептидаза 9) протеини са ензими, които не се срещат повсеместно, със специфични протеинови субстрати. Мутациите във Fat, муховият хомолог на *USP9X*, причинява дефекти в оогенезата и развитието на очите (40). Все още предстои да се определи дали USP9 при бозайниците споделя същите функции. Въпреки това последните резултати потвърждават, че регулираната от USP9 липса на повсеместност е много важна по време на развитието на бозайниците и оогенезата, което предполага, че този ген може да участва в аномалиите в развитието и репродуктивността при синдром на Търнър. *USP9X* участва в различни клетъчни процеси, в това число в митозата чрез регулиране на освобождаването на Survivin от центромерите (137). Участието на *USP9X* в клетъчната пролиферация е последователно с неговия шаблон на експресия: *USP9X* се транскрибира силно в бързо разширяващи се клетъчни популации в ембриони и е маркер за стволовост (61). Скоростта на сегментация на предварително имплантирани ембриони е значително намалена, когато *USP9X* е изтощен (99). Следователно дефицитът на *USP9X* при синдром на Търнър може да влоши ембрионалното развитие. Освен това *USP9X* е кандидат за появата на яйчникова недостатъчност при синдром на Търнър въз основа на анализа на пациенти с частични заличавания на X (57). При мишки експресията

на *USP9X* се открива в ранните ембрионални ооцити и зрелите ооцити на вторичния фоликулен етап (94). За разлика от ситуацията при хората, *USP9X* очевидно е предмет на X инактивация при мишките (33).

*USP9X* може също да е фактор за анормалния костен растеж при синдром на Търнър. *USP9X* е важен играч в сигналния път на TGF $\beta$  и костния морфогенен протеин (BMP). След активиране на сигналния път, Smad4 се транслокира от плазмата в ядрото и инициира транскрипция на специфични гени чрез образуване на комплекс с други протеини, в това число Smad2, което изисква премахване на повсеместността на Smad4 от *USP9X* (36). В противен случай клетките не реагират на TGF $\beta$  и BMP сигналите и се стига до туморогенеза.

За ролята на *USP9Y* се знае по-малко. Въпреки че се експресира повсеместно, *USP9Y* може да играе специфична роля в спермогенезата, както предполага резултатът от de novo заличаване, което води до скъсен *USP9Y* протеин при пациент с необструктивна озоспермия (124). Въпреки това последният случай, съобщаващ за цялостно заличаване на *USP9Y* при мъж с нормален брой сперматозоиди, хвърля сянка на съмнение върху важността на *USP9Y* за развитието на спермата (80). *USP9Y* е един от незначителните антигени на HY (31).

### *DDX3X/Y*

Тази X-Y двойка гени (DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) бокс полипептид 3) кодира АТФ-зависима РНК хеликаза, която е важна за метаболизма на РНК и имунитета. Този ген избягва инактивация на X както при хората, така и при мишки (33). Намалената дозировка на

*DDX3X* при синдром на Търнър може да доведе до компрометиране на имунната функция, в частност по време на феталното развитие, водейки до увеличен риск от свързани с инфекцията състояния и лимфедем. Въпреки това експресията на *DDX3Y* е ограничена до мъжки зародишни клетки, докато *DDX3X* се експресира повсеместно, което е в противоречие с тяхното участие при синдром на Търнър (34). Все пак този ген може да играе чувствителна спрямо дозировката роля при жените. Поради активността си за развиване на специфични РНК хеликазата допринася за транскрипцията, снаждането, транспортирането на РНК и трансляцията. Специфичността на неговите РНК субстрати вероятно се определя от субклетъчни локации, протеините, с които е свързан, както и свързващите секвенции на РНК.

Редица проучвания свързват участието на *DDX3X* с имунните отговори срещу вирусна инвазия (115). При заразени с вирус клетки *DDX3X* се акумулира в промоутърите на интерферон и стимулира експресия. В клетките с намалени нива на *DDX3X* имунните реакции не успяват да стартират и производството на интерферон се нарушава. Заслужава да се отбележи, че тежки фенотипи се наблюдават дори когато *DDX3X* е заглушен само частично, което предполага, че дозировката е важна. Някои вируси отслабват имунната атака на приемните клетки чрез инхибиране на *DDX3X*, докато други, като HIV-1, вместо това поемат контрола върху *DDX3X* за собствена полза (145).

Участието на *DDX3Y* в спермогенезата се предполага от силното намаляване на производството на сперма при лица с Y заличавания, които включват този ген. Интересното е, че *DDX3X* също участва в спермогенезата

въз основа на обилното си количество в сперматидите, докато *DDX3Y* изобилства в сперматогонията, което предполага, че протеините имат различни РНК субстрати или ензимни дейности. Структурните разлики между двата протеина определено са достатъчни, за да предизвикат отхвърляне на мъжки тъканни присадки от жените (31).

### *KDM6A/UTY (наричан също UTX/Y)*

Метилирането на хистон H3 в лизин 27 обикновено се свързва със заглушаване на ген. *KDM6A* (лизин (K)-специфична деметилаза 6A) в частност премахва три- и ди-метилирането на лизин 27 на хистон H3. *UTX* участва в транскрипционната активация на специфични гени по време на диференциацията на ембрионални стволови клетки чрез премахване на репресивната маркировка. Хомеобокс (HOX) гените, които контролират ембрионалното развитие, са сред целевите гени на *UTX*: в ембрионални стволови клетки *UTX* липсва в заглушените промоутъри на *HOX* гена, докато в първичните фибробласти активацията се свързва с участието на *UTX*. *UTX* мутантите показват нарушен anterioren-posterioren шаблон на тялото при зебровата риба (71). Фенотипът на ниския ръст при синдром на Търнър, който се характеризира с променено съотношение височина в сегнало положение/височина, може отчасти да се дължи на хапло инсуфициенция на *UTX*.

*UTX* често мутира при тумори, в съответствие с променените шаблони на хистон H3 лизин 27 метилирането (133). При повторно въвеждане в ракови клетки *UTX* ефективно намалява скоростта на пролиферация, като по този начин действа като супресор на тумора. Дефицитът на *UTX* може потенциално да допринесе за увеличената поява на

определени видове рак при синдром на Търнър, в това число менингиом, мозъчни тумори в детството, рак на пикочния мехур, меланом и рак на тялото на матката. Рискът от рак на млечната жлеза, обратно, намалява, вероятно в резултат на компрометираното развитие на гърдите (114). Лечението с растежен хормон и естрогени може също да играе роля за увеличаване на риска от рак. Участието на различни X-свързани гени, които са туморни супресори, в това число *UTX*, предстои да бъде изследвано при синдром на Търнър.

Метилирането на хистон H3 в лизин 27 е част от епигенетичния апарат, който отговаря за поддържането на заглушеното състояние на инактивната X (51). *UTX* може да има важна функция както за избягването на X инактивация чрез премахване на репресивната хистонова маркировка в специфични гени, така и чрез реактивацията на X хромозомата в женските зародишни клетки. Не е ясно дали избягването на X инактивация се повлиява, когато едно копие на *UTX* липсва при пациенти със синдром на Търнър с частични X заличавания. *UTX* сам по себе си избягва X инактивацията както при хората, така и при мишките (33). *UTY* не притежава същата активност на деметилаза като *UTX* (52; 71). *UTY* се транскрибира на много по-ниско ниво, отколкото неговият X партньор при хората и мишките (Nguyen and Distèche, непубликувани резултати), докато разпределението на експресията в мозъка се различава между паралозите (142). Отдавна е известно, че *UTY* причинява реакции на отхвърляне на присадки от мъжки донори при приемащите жени (31).

### *TSPYL2/TSPY*

*TSPY* (специфичен за тестисите протеин Y) е предполагаемият кандигат ген за

гонадобластом, както показват анализите на заличавания и проучванията на експресията (132). Лицата със синдром на Търнър и мозаицизъм на клетъчна линия, съдържаща Y хромозома, са в риск от появата на този тумор. Множество копия (23-64) на *TSPY* съществуват в Y хромозомата. *TSPY* обикновено се експресира само в тестисите, където стимулира клетъчната пролиферация и диференциация. X и Y паралозите имат обратни функции: *TSPY* ускорява клетъчната пролиферация чрез скъсяване на прехода между G2 и митозата, докато *TSPYL2* осигурява правилен преход. И двата протеина имат SET домейни и се свързват с циклин D, което е последователно с ролята за рак. Експресията на *TSPY* в дисгенетичните гонади стимулира синтеза на протеин, ускорява клетъчната пролиферация и насърчава туморогенността (72).

### *KDM5C/D (наричан също JARID1C/D)*

Лизин (K)-специфичната деметилаза 5C/D в частност се цели в премахването на три- и ди-метилирането на лизин 4 на хистон H3 (55). Метилирането на лизин 4 на хистон H3 се свързва с транскрипционна активност на гените; следователно катализираното от *JARID1C/D* деметилиране води до заглушаване на гена. *JARID1C/D* се транскрибира повсеместно и X паралогът избягва инактивация на X както при хората, така и при мишките (33). В развиващия се мозък има особено високо ниво на транскрипти на *Jarid1c*, което е последователно с важната роля в нервната система (140).

*JARID1C* е сред най-често мутиралите гени при X-свързано забавено умствено развитие (58). Някои пациенти страдат от симптоми като лицево дисморфизъм, нисък ръст и/или хипогонадизъм в допълнение към



неврологичните им фенотипи (58; 110; 1). Дефицитите, дължащи се на *JARID1C* мутации при мъже, не се компенсират с присъствието на Y-свързан *JARID1D*, което сочи, че паралозите не са функционално взаимозаменяеми, въпреки голямото сходство в секвенцията и функцията на деметилаза. Ние открихме, че *JARID1C* и *JARID1D* имат подобни нива на експресия в човешкия мозък (Nguyen and Distèche, непубликувани резултати). Въпреки това, при мишки експресията на *Jarid1d* е много по-слаба, отколкото тази на неговия X паралог (141). В култивирани човешки клетки *JARID1D* се открива в протеинов комплекс, който съдържа други транскрипционни репресори, като приличащ на поликомб протеин Ring6a/MBIR (73). Определените за *JARID1D* дейности вероятно се споделят от *JARID1C*, но могат в частност да са замесени в ремоделирането на хроматин по време на мейозата при мъже (3). *JARID1D* се разпознава като основен антиген на HY (31).

*JARID1C* участва в очевидно различни процеси, свързани с нервното развитие. Той контролира невронната диференциация чрез супресирание на транскрипцията на специфични гени (като тези, които участват в синаптичната комуникация) в плурипотентни стволови клетки преди диференциация (126). Освен това *JARID1C* регулира смъртта на невронните клетки и стимулира гендричния резултат (55). Въпреки че *JARID1C* е известен най-вече като хроматин регулиращ ензим, той е идентифициран и в цитоплазмата, където директно се свързва със Smad3, важен компонент за сигналния път на TGF $\beta$ , играещ роля за формирането на костите, чиято активност е репресирана (67). Въпреки че липсата на сериозни неврологични фенотипи при синдром на Търнър предполага, че *JARID1C/D* не играе важна роля за този синдром, разнообразните

функции на тези гени предполагат, че все пак те могат да имат някакво участие.

### *RPS4X/Y*

Генът на рибозомния протеин S4 (*RPS4*) се запазва при всички видове и е атрактивен кандидат за характеристиките на синдром на Търнър. Първо, *RPS4X* и *RPS4Y* са компоненти на рибозомата (138). Второ, *RPS4X* избягва X инактивация при хората, но не и при мишките (33). Въпреки това *RPS4X* може да не участва в синдрома на Търнър, както се демонстрира от резултата, че експресията на *RPS4X* действително се увеличава при лица с 46X,i(Xq) кариотип, които имат три копия на гена (64).

Несинонимните замествания между *RPS4Y* гените от различни видове възникват със значително по-ниска честота, отколкото прогнозната (6). Това вероятно се дължи на лошия шанс за оцеляване и/или репродуктивния дефект при лицата носители на тези мутации. *RPS4Y* може да изпълнява ролята на преимущество при мъжете поради ролята, която играе за развитието на мускулите. На практика *RPS4Y* е един от двата гена, които се експресират най-много в мускулите (9). *RPS4Y* е незначителен антиген на HY (31).

### *PCDH11X/Y*

Генът protocadherin 11 се транслокира от X в Y хромозомата при хората (98). Тази генна двойка е предложена за кандидат за еволюцията на хоминид-специфични характеристики, в това число полов дисморфизъм на церебрална асиметрия (139). *PCDH11X* участва в късната поява на болестта на Алцхаймер (21).

## 2. Симптоми при синдром на Търнър и други свързани с пола заболявания

Симптоми на синдрома на Търнър се наблюдават при много други генетични заболявания, свързани както с хромозомите, така и с автозомите. В този раздел накратко ще разгледаме някои от физическите симптоми на синдрома на Търнър във връзка с X-свързани състояния, които се препокриват. Всеки X-свързан ген може да е замесен, защото той избягва инактивиране на X дори без ползата на Y паралога за защита на мъжете. Хаплоинсуфициенцията може да доведе до фенотипи на синдрома на Търнър, ако се изисква по-силна експресия за нормалните функции при жените (напр. яйчникова). Нашите непубликувани проучвания показват висока експресия на избягващи гени в специфични за жените органи (Nguyen and Distechе, непубликувани резултати). Както бе обсъдено по-горе, важно е да се уточни, че избягването на инактивицията на X, която засяга около 15% от X-свързаните гени, се оценява предимно в клетъчни линии (22). Разликите между тъканите и времето по време на развитието не са агресивни; все пак, едно интересно проучване показва различно избягване на *TIMP1* (TIMP металопептидаза инхибитор 1) между тъканите (4). Отчитайки мутациите в гените, предмет на X инактивиация, жените със синдром на Търнър биха имали същия риск, както мъжете,

докато хетерозиготните жени са или неза-сегнати, или засегнати по различен начин поради изопачаване на X инактивицията (88). Освен двете X хромозоми, които са активни в зародишните клетки на нормалните жени, хаплоинсуфициенцията на гените, предмет на X инактивиация в соматичните тъкани трябва да се има предвид като причина за яйчниковата недостатъчност при синдром на Търнър.

### *Яйчниковата дисгенеза*

Яйчниковата дисгенеза може да се открие при новородени със синдром на Търнър, когато първичните ооцити са напълно изчерпани, вероятно поради апоптоза, предизвикана от неуспешно мейотично сдвояване (27). Всъщност ооцитите в 45,X яйчник пролиферират нормално през ранното фетално развитие, докато апоптозата става очевидна и се ускорява през втората половина на бременността (28). Преждевременната яйчниковата недостатъчност (POF) може да се дължи както на структурните ефекти на X аномалиите, така и на специфичните генни хаплоинсуфициенции. Яйчниковата дисгенеза има вторичен ефект при синдром на Търнър поради намаляване на естрогените и свръхпроизводство на гонадотропини (LH и FSH), което може да наруши неврологичните, метаболитните и/или сърдечносъдовите функции и да доведе до ранна поява на остеопороза (11).

Хромозомното сдвояване е необходимо за жизнеността на ооцитите и оттам за развитието на яйчниците. В противовес, монозомията при X или X-свързани заболявания с различни размери и в различни места често водят до яйчниковата дисгенеза. При жените без мозаицизъм както Хр, така и Хq



заличаванията водят до яйчникова дисгенеза (131). От друга страна, яйчникова дисгенеза рядко се открива при момичета 45,X/46,XX с мозаицизъм, което предполага, че това състояние се избягва, когато в развиващите се яйчници присъстват ооцити, съдържащи две X хромозоми (28). Със сигурност е възможно отделните X-свързани гени да допринасят по специфичен начин за развитието на ооцитите и/или яйчниците. Предвид това, че X хромозомата е богата на гени, които са важни за възпроизводството, има вероятност POF да се причинява от различни гени.

### *DIAPH2, BMP15, FMR1*

*DIAPH2* (прозрачен хомолог 2), който вариabilно избягва X инактивацията, е замесен на ранен етап в яйчниковата недостатъчност, но не са открити мутации при POF. Мутациите в *BMP15* (костен морфогенетичен протеин 15) и *FMR1* (крехка X забавено умствено развитие 1) причиняват яйчникова дисгенеза или яйчникова недостатъчност (131). Както бе обсъдено по-горе, *USP9X* също се разглежда като кандидат за развитие на яйчникова недостатъчност при синдром на Търнър (57).

### *Лимфедем*

Лимфедем възниква поради недостатъчна функция на лимфните клапи. Ранната му поява при синдром на Търнър предполага вероятността за директен принос от страна на X-свързани гени (111). На практика лимфедем често се открива още пренатално у фетусите със синдром на Търнър. Вероятно множество гени участват в този фенотип, както се вижда от липсата на корелация между специфични Хр заличавания и наличието на лимфедем (69).

### *VEGFD*

Съдово-ендотелните растежни фактори (VEGFs) играят важна роля за лимфоангиогенезата както по време на ранното развитие, така и при възрастни със състояния на възпаления и рак. Техните ефекти се медиатират чрез различни рецептори на повърхността на лимфните ендотелни клетки (65). VEGFC изглежда е основен регулатор на лимфоангиогенезата заради свързването си с рецептора VEGFR3. *VEGFD*, който се намира в Хр22,31 и споделя висока хомология с *VEGFC*, кодира протеин, който също се свързва с този рецептор. Проучванията при мишки показват, че за разлика от VEGFC, VEGFD не е необходим за ембрионалната лимфоангиогенеза, а по-вероятно участва в свързана с възпаление лимфоангиогенеза (49). Въпреки това няма доказателства, че едно копие на *VEGFD* отговаря за недостатъчната лимфоангиогенеза и оттам – за появата на лимфедем при синдром на Търнър, тъй като мъжете също имат едно копие на *VEGFD*.

### *IKBKG*

Мутациите в *IKBKG* (инхибитор на погребител на гена капа слаб полипептид в В-клетките, киназа гама) водят до лимфедем, както и до инконтиненция пигменти (35). Протеинът мутант нарушава сигнализирането в отговор на интерфероните, което води до анормална имунна реакция. Мутациите са летални при мъжки фетуси и причиняват различни фенотипове при жените носители, които често страдат от тежък лимфедем. Въпреки че *IKBKG* избягва X инактивация в клетъчните линии, оцеляването на жените носители се дължи на промяната на X инактивацията в полза на нормалния алел, което често се случва

по време на първите няколко години след раждането (91). Това предполага, че *IKBKG* може да не избягва X инактивацията във всички тъкани. Не е установена директна връзка между *IKBKG* и лимфедем при синдром на Търнър.

Лимфедемът се свързва и с редица автозомални нарушения. Пациентите със синдром на Нунън, причинен от мутации в *PTPN11* (протеин тирозин фосфатаза, нерецепторен тип 11), често имат лимфедем (95). При синдром на Нунън се наблюдават и редица други типични за синдром на Търнър симптоми (напр. птоза, гънки на врата, ниска линия на косата, нисък ръст, клинодактилия, „обущарски“ гръден кош, „птичи гърди“). Възможно е биологичният път да включва както *PTPN11*, така и определени X-свързани протеини, което води до споделени фенотипове. Един от кандидатите е X-свързаният ген *SH2D1A* (*SH2* домейн протеин 1A), който е мутирал при лимфопролиферативно заболяване, свързано с имунодефицит. *SH2D1A* участва както в експанзията на Т-клетки, така и в диференциацията на В-клетки при имунни отговори (117).

Компресивните или обструктивните ефекти на фетален лимфедем често водят до други симптоми на синдром на Търнър като затлъстяване и вродени сърдечносъдови дефекти (напр. бикуспидна аортна клапа и коарктация на аортата), гънки на врата, гънка между ухото и рамото (79). Компресивните ефекти могат да доведат и до скелетни деформации като къси метакарпални кости, кубитус валгус, както и до черепно-лицеви и цервикални скелетни белези (96). Родителят, от който произлиза останалата X хромозома, Xm или Xp, се предполага, че участва за

развитието на различни симптоми при синдром на Търнър, в това число лимфедем. Въпреки това едно голямо проучване не намери доказателства за свързан с родителите произход на физическите характеристики при синдром на Търнър (15).

### *Сърдечносъдови малформации*

Много пациенти със синдром на Търнър страдат от сърдечносъдови аномалии като коарктация на аортата, бикуспидна аортна клапа, дилатация на аортния корен, предсърдни и камерни септални дефекти (87). На практика сърдечносъдовите заболявания са основната причина за преждевременна смъртност и остра дисекция на аортата възниква при много по-млади жени със синдром на Търнър, отколкото в общата женска популация. Отговорност, поне частична, за сърдечносъдовите аномалии могат да носят компресивните и/или обструктивни ефекти на фетален лимфедем (79). Връзката между лимфедем и сърдечносъдовите фенотипи е последователна измежду X-свързаните заболявания при синдром на Търнър.

Пренаталните сърдечни дефекти при синдром на Търнър се свързват с повишено ниво на VEGF, със или без лимфедем (16). VEGF факторите, както се спомена по-горе, участват в ендотелния растеж и в ембрионалната ендокардиална в мезенхимална трансформация на ендокардиалните буфери. Анормално високото ниво на VEGF често се свързва с фетален хидропс, анормално развитие на ендокардиалните буфери и последващи вродени сърдечни дефекти, каквито се наблюдават при синдром на Търнър. Прекомерното количество VEGF по стената на разширените югуларни сакове (цервикален хидром) може да допринесе за

появата на други симптоми, като нисък ръст и гонадна дисгенеза (16). Дали X-свързаният *VEGFD* участва в това е неизвестно.

Синдромът на Нунан също има сърдечно-съдов фенотип, който често засяга дясната част на сърцето и се свързва предимно с валвуларна пулмонална стеноза, за разлика от стенозата и коарктацията на аортата при синдром на Търнър (95). Много други автозомни мутации водят до калцификация и стеноза на аортната клапа. Предстои да се определи дали някакви X-свързани гени взаимодействат с тези кандидат гени.

### *Бъбречни аномалии*

Въпросът дали X-свързаните гени играят роля за бъбречната дисфункция при синдром на Търнър остава отворен. Различни X-свързани мутации се свързват с бъбречни нарушения, които водят до тежки фенотипи при мъжете и различни симптоми при женските куриери поради хаплоинсуфициенция или доминантни ефекти. Не е открита връзка между лимфедем и бъбречни дефекти (79).

### *OFD1*

Този ген (орално-лицев-дигитален синдром 1), намиращ се в съседство с *PAR1*, избягва инактивацията на X. Мутациите на *OFD1* са отговорни за орално-лицевия-дигитален синдром тип (38) и за забавеното умствено развитие (17). Поликистозно бъбречно заболяване се открива при редица пациенти с мутации на *OFD1*. Бъбречният фенотип се улавя отново при миши *Ofd1*, където хетерозиготните женски имат нарушено образуване на мигли и кистозни бъбреци, което предполага дозов ефект (38).

### *KAL1*

*KAL1* (секвенция 1 на синдром на Калман) е друг избягващ ген, разположен близо до *PAR1*, чиито мутации се свързват с бъбречни дефекти. Диагностичните характеристики на синдрома на Калман включват хипогонадотропичен хипогонадизъм и аномалия. Често обаче се забелязва унилатерална бъбречна агенеза (116). *KAL1* е мембранен протеин, който произвежда разтворим компонент при протеолитно делене. Мутациите на *KAL1* засягат предимно мъжете, но често се съобщава за симптоматични женски носители, което предполага дозов ефект.

### *Цепнато небце*

*TBX22* е ген, който избягва X инактивацията и чиито мутации причиняват X-свързано цепнато небце при мъже и жени носители. Неговият протеинов продукт е транскриптивен репресор, който се експресира в частност в ембрионалните гънки на небцето (5). Дефицитът на този ген може да доведе до цепнатата устна/небце, което често се наблюдава при 45,X фетуси.

### *Умствена функция*

Синдромът на Търнър се свързва с леки умствени нарушения по отношение на пространствената ориентация (148). Голям брой X-свързани гени, много от които с XY хомология и избягващи X инактивация, се експресират в мозъка и поради това са атрактивни кандидати, както бе описано по-горе (105). Дефицит на визуално-пространственото внимание се съобщава при мишки с една X хромозома (29). Потенциалните разлики във функционирането при синдром на Търнър,

който наследява своята X от майката или бащата, води до хипотезата, че някои от тези гени са щампирани (120). Сравнението между лицата със синдром на Търнър с Хр или Хт ще помогне за решаването на този въпрос. Пациентите с мозаицизъм, чиито линии съдържат малки, произлизащи от X кръгови хромозоми, са с висок риск от забавено умствено развитие, което се дължи частично на аномалиите при инактивацията на X на кръговите хромозоми (174).

## Резюме

Обобщавайки, жените със синдром на Търнър имат намалени нива на протеин на PAR гените и гените, които избягват X инактивация (със или без Y паралог) в сравнение със здравите жени. Анализът на заличаването показва, че късото рамо на човешката X хромозома съдържа много гени, които са важни за синдрома на Търнър. Въпреки това за никой от тези гени, освен *SHOX*, не е потвърдено, че носи отговорност за наличието на определени симптоми. Дефицитът в X-свързаните гени при синдром на Търнър вероятно е основният фактор за фенотипите. Въпреки това нуждата от сдвояване на две активни X хромозоми при мейозата е също важна за разбирането на яйчниковата дисгенеза. И накрая, някои фенотипи на синдрома на Търнър, свързани с автоимунни заболявания, могат да бъдат причинени от неподозиран мозаицизъм за XY клетъчна линия, тъй като за повечето Y паралоги се знае, че действат като HY антигени.

Остават още много неща по отношение на идентифицирането на специфични гени при синдром на Търнър, които трябва да се изследват. Появата на нови технологии за глобалната експресия на гени ще е от полза за тези проучвания.

## Благодарности

Този труд е подкрепен от субсидии GM046883 и GM079537 на NIH. Изразяваме благодарност на Xinxian Deng и Joel Berletch за полезните коментари.

## Литература

1. Abidi, F.E., I. Holloway, C.A. Moore, D.D. Weaver, R.J. Simensen, R.E. Stevenson, R.C. Rogers and C.E. Schwartz, 2008. Mutations in JARID1C are associated with X-linked mental retardation, short stature and hyperreflexia. *J Med Genet* 45, 787-93.
2. Adler, D.A., S.L. Bressler, v.M. Chapman, D.C. Page and C.M. Disteche, 1991. Inactivation of the Zfx gene on the mouse X chromosome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88, 4592-4595.
3. Akimoto, C., H. Kitagawa, T. Matsumoto and S. Kato, 2008. Spermatogenesis-specific association of SMCY and MSH5. *Genes Cells* 13, 623-33.
4. Anderson, C.L. and C.J. Brown, 1999. Polymorphic X-chromosome inactivation of the human TIMP1 gene. *Am J Hum Genet* 65, 699708.
5. Andreou, A.M., E. Pauws, M.C. Jones, M.K. Singh, M. Bussen, K. Doudney, G.E. Moore, A. Kispert, J.J. Brosens and P. Stanier, 2007. TBX22 missense mutations found in patients with X-linked cleft palate affect DNA binding, sumoylation, and transcriptional repression. *Am J Hum Genet* 81, 700-12.
6. Andres, O., T. Kellermann, F. Lopez-Giraldez, J. Rozas, X. Domingo Roura and M. Bosch, 2008. RPS4Y gene family evolution in primates. *BMC Evol Biol* 8, 142.

7. Arenzana, T.L., M.R. Smith-Raska and B. Reizis, 2009. Transcription factor Zfx controls BCR-induced proliferation and survival of B lymphocytes. *Blood* 113, 5857-67.
8. Ashworth, A., S. Rastan, R. Lovell-Badge and G. Kay, 1991. X-chromosome inactivation may explain the difference in viability of XO humans and mice. *Nature* 351, 406-8.
9. Bakay, M., P. Zhao, J. Chen and E.P. Hoffman, 2002. A web-accessible complete transcriptome of normal human and DMD muscle. *Neuromuscul Disord* 12 Suppl 1, S125-41.
10. Bassi, M.T., R.S. Ramesar, B. Caciotti, I.M. Winship, A. De Grandi, M. Riboni, P.L. Townes, P. Beighton, A. Ballabio and G. Borsani, 1999. X-linked late-onset sensorineural deafness caused by a deletion involving OA1 and a novel gene containing WD-40 repeats. *Am J Hum Genet* 64, 1604-1616.
11. Beck-Peccoz, P. and L. Persani, 2006. Premature ovarian failure. *Orphanet J Rare Dis* 1, 9.
12. Blaschke, R.J. and G. Rappold, 2006. The pseudoautosomal regions, SHOX and disease. *Curr Opin Genet Dev* 16, 233-9.
13. Bleyl, S.B., J.L. Byrne, S.T. South, D.C. Dries, D.A. Stevenson, A.F. Rope, A.M. Vianna-Morgante, G.C. Schoenwolf, J.D. Kivlin, A. Brothman and J.C. Carey, 2007. Brachymesomelic dysplasia with Peters anomaly of the eye results from disruptions of the X chromosome near the SHOX and SOX3 genes. *Am J Med Genet A* 143A, 2785-95.
14. Bock-Marquette, I., S. Shrivastava, G.C. Pipes, J.E. Thatcher, A. Blystone, J.M. Shelton, C.L. Galindo, B. Melegh, D. Srivastava, E.N. Olson and J.M. DiMaio, 2009. Thymosin beta4 mediated PKC activation is essential to initiate the embryonic coronary developmental program and epicardial progenitor cell activation in adult mice in vivo. *J Mol Cell Cardiol* 46, 728-38.
15. Bondy, C.A., I.A. Matura, N. Wooten, J. Troendle, A.R. Zinn and V.K. Bakalov, 2007. The physical phenotype of girls and women with Turner syndrome is not X-imprinted. *Hum Genet* 121, 469-74.
16. Brandenburg, H., E.A. Steegers and A.C. Gittenberger-de Groot, 2005. Potential involvement of vascular endothelial growth factor in pathophysiology of Turner syndrome. *Med Hypotheses* 65, 300-4.
17. Budny, B., W. Chen, H. Omran, M. Fliegauf, A. Tzschach, M. Wisniewska, I.R. Jensen, M. Raynaud, S.A. Shoichet, M. Badura, S. Lenzner, A. Latos-Bielenska, et al., 2006. A novel X-linked recessive mental retardation syndrome comprising macrocephaly and ciliary dysfunction is allelic to oral-facial-digital type I syndrome. *Hum Genet* 120, 171-8.
18. Burgoyne, P.S. and T.G. Baker, 1985. Perinatal oocyte loss in XO mice and its implications for the aetiology of gonadal dysgenesis in XO women. *J Reprod Fertil* 75, 633-45.
19. Cai, G., I. Edlmann, J.E. Goldsmith, N. Cohen, A. Nakamine, J.G. Reichert, E.J. Hoffman, D.M. Zurawiecki, J.M. Silverman, E. Hollander, I. Soorya, E. Anagnostou, et al., 2008. Multiplex ligation-dependent probe amplification for genetic screening in autism spectrum disorders: Efficient identification of known microduplications and identification of a novel microduplication in ASMT. *BMC Med Genomics* 1, 50.
20. Cantagrel, v., A.M. Lossi, S. Boulanger, D. Depetris, M.G. Mattei, J. Gecz, C.E. Schwartz, I. van Maldergem and I. villard, 2004. Disruption of a new X linked gene highly expressed in brain in a family with two mentally retarded males. *J Med Genet* 41, 736-42.
21. Carrasquillo, M.M., F. Zou, v.S. Pankratz, S.L. Wilcox, I. Ma, I.P. Walker, S.G. Younkin, C.S. Younkin, I.H. Younkin, G.D. Bisceglia, N. Ertekin-Taner, J.E. Crook, et al., 2009. Genetic variation in PCDH11X is associated with susceptibility to late-onset Alzheimer's disease. *Nat Genet* 41, 192-8.
22. Carrel, I. and H.F. Willard, 2005. X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. *Nature* 434, 400-4.
23. Chagnon, P., R. Schneider, J. Hebert, P.R. Fortin, S. Provost, C. Belisle, M. Gingras, v. Bolduc, C. Perreault, E. Silverman and I. Busque, 2006. Identification and characterization of an Xp22.33;Yp11.2 translocation causing a triplication of several genes of the pseudoautosomal region 1 in an XX male patient with severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 54, 1270-8.
24. Charlesworth, D., B. Charlesworth and G. Marais, 2005. Steps in the evolution of heteromorphic sex chromosomes. *Heredity* 95, 11828.
25. Chong, S., J. Kontaraki, C. Bonifer and A.D. Riggs, 2002. A Functional chromatin domain does not resist X chromosome inactivation: silencing of clys correlates with methylation of a dual promoter-replication origin. *Mol Cell Biol* 22, 4667-76.
26. Crawford, P.J., M. Aldred and A. Bloch-Zupan, 2007. Amelogenesis imperfecta. *Orphanet J Rare Dis* 2, 17.
27. Cunniff, C., K.L. Jones and K. Benirschke, 1991. Ovarian dysgenesis in individuals with chromosomal abnormalities. *Hum Genet* 86, 552-6.
28. Davenport, M.L., 2008. Moving toward an understanding of hormone replacement therapy in adolescent girls: looking through the lens of Turner syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1135, 126-37.
29. Davies, W., T. Humby, A.R. Isles, P.S. Burgoyne and I.S. Wilkinson, 2007. X-monosomy effects on visuospatial attention in mice: a candidate gene and implications for Turner syndrome and attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 61, 1351-60.
30. De Bonis, M.L., A. Cerase, M.R. Matarazzo, M. Ferraro, M. Strazzullo, R.S. Hansen, P. Chiurazzi, G. Neri and M. D'Esposito, 2006. Maintenance of X and Y-inactivation of the pseudoautosomal (PAR2) gene SPY3 is independent from DNA methylation and associated to multiple layers of epigenetic modifications. *Hum Mol Genet* 15, 1123-32.
31. Dierselhuis, M. and E. Goulmy, 2009. The relevance of minor histocompatibility antigens in solid organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*
32. Disteche, C.M., M. Casanova, H. Saal, C. Friedman, v. Sybert, J. Graham, H. Thuline, D.C. Page and M. Fellous, 1986. Small deletions of the short arm of the Y chromosome in 46,XY females. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83, 7841-7844.
33. Disteche, C.M., G.N. Filippova and K.D. Tsuchiya, 2002. Escape from X inactivation. *Cytogenet Genome Res* 99, 36-43.
34. Ditton, H.J., J. Zimmer, C. Kamp, E. Rajpert-De Meyts and P.H. vogt, 2004. The AZFa gene DBY (DDX3Y) is widely transcribed but the protein is limited to the male germ cells by translation control. *Hum Mol Genet* 13, 2333-41.
35. Doffinger, R., A. Smahi, C. Bessia, F. Geissmann, J. Feinberg, A. Durandy, C. Bodemer, S. Kenwick, S. Dupuis-Girod, S. Blanche, P. Wood, S.H. Rabia, et al., 2001. X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency is caused by impaired NF-kappaB signaling. *Nat Genet* 27, 277-85.
36. Dupont, S., A. Mamidi, M. Cordenonsi, M. Montagner, I. Zacchigna, M. Adorno, G. Martello, M.J. Stinchfield, S. Soligo, I. Morsut, M. Inui, S. Moro, et al., 2009. FAM/USP9x, a deubiquitinating enzyme essential for TGFbeta signaling, controls Smad4 monoubiquitination. *Cell* 136, 123-35.
37. Esposito, T., F. Gianfrancesco, A. Ciccociola, M. D'Esposito, R. Nagaraja, R. Mazzarella, M. D'Urso and A. Forabosco, 1997. Escape from X inactivation of two new genes associated with DXS6974E and DXS7020E. *Genomics* 43, 183-190.
38. Ferrante, M.I., A. Zullo, A. Barra, S. Bimonte, N. Messaddeq, M. Studer, P. Dolle and B. Franco, 2006. Oral-facial-digital type I protein is required for primary cilia formation and left-right axis specification. *Nat Genet* 38, 112-7.
39. Filippova, G.N., M.K. Cheng, J.M. Moore, J.P. Truong, Y.J. Hu, D.K. Nguyen, K.D. Tsuchiya and C.M. Disteche, 2005. Boundaries between chromosomal domains of X inactivation and escape bind CTCF and lack CpG methylation during early development. *Dev Cell* 8, 3142.

40. Fischer-vize, J.A., G.M. Rubin and R. Lehmann, 1992. The fat facets gene is required for Drosophila eye and embryo development. *Development* 116, 985-1000.
41. FitzPatrick, D.R., 2005. Transcriptional consequences of autosomal trisomy: primary gene dosage with complex downstream effects. *Trends Genet* 21, 249-53.
42. Fujiwara, S., Y. Yamashita, Y.L. Choi, H. Watanabe, K. Kurashina, M. Soda, M. Enomoto, H. Hatanaka, S. Takada, K. Ozawa and H. Mano, 2007. Transforming activity of purinergic receptor P2Y<sub>6</sub> G protein coupled, 8 revealed by retroviral expression screening. *Leuk lymphoma* 48, 978-86.
43. Galan-Cardiad, J.M., S. Harel, T.L. Arenzana, Z.E. Hou, F.K. Doetsch, L.A. Mirny and B. Reizis, 2007. Zfx controls the self-renewal of embryonic and hematopoietic stem cells. *Cell* 129, 345-57.
44. Gartler, S.M., R.M. Liskay, B.K. Campbell, R. Sparkes and N. Gant, 1972. Evidence for two functional X chromosomes in human oocytes. *Cell Differ* 1, 215-8.
45. Gianfrancesco, F., T. Esposito, I. Montanini, A. Ciccodicola, S. Mumm, R. Mazzarella, E. Rao, S. Giglio, G. Rappold and A. Forabosco, 1998. A novel pseudoautosomal gene encoding a putative GTP-binding protein resides in the vicinity of the Xp/Yp telomere. *Hum Mol Genet* 7, 407-14.
46. Gimelbrant, A., J.N. Hutchinson, B.R. Thompson and A. Chess, 2007. Widespread monoallelic expression on human autosomes. *Science* 318, 1136-40.
47. Goudreaault, M., L.M. D'Ambrosio, M.J. Kean, M.J. Mullin, B.G. Larsen, A. Sanchez, S. Chaudhry, G.L. Chen, F. Sicheri, A.I. Nesvizhskii, R. Aebersold, B. Raught, et al., 2009. A PP2A phosphatase high density interaction network identifies a novel striatin-interacting phosphatase and kinase complex linked to the cerebral cavernous malformation 3 (CCM3) protein. *Mol Cell Proteomics* 8, 157-71.
48. Gupta, v., M. Parisi, D. Sturgill, R. Nuttall, M. Doctolero, O.K. Dudko, J.D. Malley, P.S. Eastman and B. Oliver, 2006. Global analysis of Xchromosome dosage compensation. *J Biol* 5, 3.
49. Haiko, P., T. Makinen, S. Keskitalo, J. Taipale, M.J. Karkkainen, M.E. Baldwin, S.A. Stacker, M.G. Achen and K. Alitalo, 2008. Deletion of vascular endothelial growth factor C (vEGF-C) and vEGF-D is not equivalent to vEGF receptor 3 deletion in mouse embryos. *Mol Cell Biol* 28, 4843-50.
50. Hannappel, E., 2007. beta-Thymosins. *Ann N Y Acad Sci* 1112, 2137.
51. Heard, E. and C.M. Disteché, 2006. Dosage compensation in mammals: fine-tuning the expression of the X chromosome. *Genes Dev* 20, 1848-67.
52. Hong, S., Y.W. Cho, I.R. Yu, H. Yu, T.D. veenstra and K. Ge, 2007. Identification of JmjC domain-containing UTX and JMJD3 as histone H3 lysine 27 demethylases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 1843944.
53. Hu, G., J. Kim, Q. Xu, Y. Leng, S.H. Orkin and S.J. Elledge, 2009. A genome-wide RNAi screen identifies a new transcriptional module required for self-renewal. *Genes Dev* 23, 837-48.
54. Hughes, J.F., H. Skaletsky, T. Pyntikova, P.J. Minx, T. Graves, S. Rozen, R.K. Wilson and D.C. Page, 2005. Conservation of Y-linked genes during human evolution revealed by comparative sequencing in chimpanzee. *Nature* 437, 100-3.
55. Iwase, S., F. Lan, P. Bayliss, I. de la Torre-Ubieta, M. Huarte, H.H. Qi, J.R. Whetstone, A. Bonni, T.M. Roberts and Y. Shi, 2007. The X-linked mental retardation gene SMCX/JARID1C defines a family of histone H3 lysine 4 demethylases. *Cell* 128, 1077-88.
56. Jamain, S., H. Quach, C. Betancur, M. Rastam, C. Colinaux, I.C. Gillberg, H. Soderstrom, B. Giros, M. Leboyer, C. Gillberg and T. Bourgeron, 2003. Mutations of the X-linked genes encoding neurologins NIGN3 and NIGN4 are associated with autism. *Nat Genet* 34, 27-9.
57. James, R.S., B. Coppin, P. Dalton, N.R. Dennis, C. Mitchell, A.J. Sharp, D.H. Skuse, N.S. Thomas and P.A. Jacobs, 1998. A study of females with deletions of the short arm of the X chromosome. *Hum Genet* 102, 507-16.
58. Jensen, I.R., M. Amende, U. Gurok, B. Moser, v. Gimmel, A. Tzschach, A.R. Janecke, G. Tariverdian, J. Chelly, J.P. Fryns, H. van Esch, T. Kleefstra, et al., 2005. Mutations in the JARID1C gene, which is involved in transcriptional regulation and chromatin remodeling, cause X-linked mental retardation. *Am J Hum Genet* 76, 227-36.
59. Ji, P., S. Diederichs, W. Wang, S. Boing, R. Metzger, P.M. Schneider, N. Tidow, B. Brandt, H. Buerger, E. Bulk, M. Thomas, W.E. Berdel, et al., 2003. MAIAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Oncogene* 22, 8031-41.
60. Jobling, M.A., I.C. Lo, D.J. Turner, G.R. Bowden, A.C. Lee, Y. Xue, D. Carvalho-Silva, M.E. Hurles, S.M. Adams, Y.M. Chang, T. Kraaijenbrink, J. Henke, et al., 2007. Structural variation on the short arm of the human Y chromosome: recurrent multigene deletions encompassing Amelogenin Y. *Hum Mol Genet* 16, 307-16.
61. Jolly, I.A., v. Taylor and S.A. Wood, 2009. USP9X enhances the polarity and self-renewal of embryonic stem cell-derived neural progenitors. *Mol Biol Cell* 20, 2015-29.
62. Jorge, A.A. and I.J. Arnhold, 2007. Anthropometric evaluation of children with SHOX mutations can be used as indication for genetic studies in children of short stature. *J Med Genet* 44, e90; author reply e91.
63. Joseph, M., E.S. Cantu, G.S. Pai, S.M. Willi, P.R. Papenhausen and I. Weiss, 1996. Xp pseudoautosomal gene haploinsufficiency and linear growth deficiency in three girls with chromosome Xp22;Yq11 translocation. *J Med Genet* 33, 906-11.
64. Just, W., C. Geerkens, K.R. Held and W. Vogel, 1992. Expression of RPS4X in fibroblasts from patients with structural aberrations of the X chromosome. *Hum Genet* 89, 240-2.
65. Karkkainen, M.J., I. Jussila, R.E. Ferrell, D.N. Finegold and K. Alitalo, 2001. Molecular regulation of lymphangiogenesis and targets for tissue oedema. *Trends Mol Med* 7, 18-22.
66. Kauppi, P., T. Laitinen, v. Ollikainen, H. Mannila, I.A. Laitinen and J. Kere, 2000. The IL9R region contribution in asthma is supported by genetic association in an isolated population. *Eur J Hum Genet* 8, 788-92.
67. Kim, T.D., S. Shin and R. Janknecht, 2008. Repression of Smad3 activity by histone demethylase SMCX/JARID1C. *Biochem Biophys Res Commun* 366, 563-7.
68. Kitamura, T., N. Sato, K. Arai and A. Miyajima, 1991. Expression cloning of the human IL-3 receptor cDNA reveals a shared beta subunit for the human IL-3 and GM-CSF receptors. *Cell* 66, 1165-74.
69. Lachlan, K.L., S. Youings, T. Costa, P.A. Jacobs and N.S. Thomas, 2006. A clinical and molecular study of 26 females with Xp deletions with special emphasis on inherited deletions. *Hum Genet* 118, 640-51.
70. Lahn, B.T. and D.C. Page, 1997. Functional coherence of the human Y chromosome. *Science* 278, 675-680.
71. Lan, F., P.E. Bayliss, J.L. Rinn, J.R. Whetstone, J.K. Wang, S. Chen, S. Iwase, R. Alpatov, I. Issaeva, E. Canaani, T.M. Roberts, H.Y. Chang, et al., 2007. A histone H3 lysine 27 demethylase regulates animal posterior development. *Nature* 449, 689-94.
72. Lau, Y.F., Y. Li and T. Kido, 2009. Gonadoblastoma locus and the TSPY gene on the human Y chromosome. *Birth Defects Res C Embryo Today* 87, 114-22.
73. Lee, M.G., J. Norman, A. Shilatfard and R. Shiekhhattar, 2007. Physical and functional association of a trimethyl H3K4 demethylase and Ring6a/MBIR, a polycomb-like protein. *Cell* 128, 877-87.
74. Leppig, K.A., v.P. Sybert, J.L. Ross, C.M. Cuniff, T. Trejo, E. White, W.H. Raskind and C.M. Disteché, 2004. Phenotype and X inactivation in 45,X/46,X,r(X) cases. *Am. J. Med. Genet.* 128, 276-284.



75. Li, N. and I. Carrel, 2008. Escape from X chromosome inactivation is an intrinsic property of the Jarid1c locus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 17055-60.
76. Li, X., H.P. Li, K. Amsler, D. Hyink, P.D. Wilson and C.R. Burrow, 2002. PRKX, a phylogenetically and functionally distinct cAMP-dependent protein kinase, activates renal epithelial cell migration and morphogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99, 9260-5.
77. Lingenfelter, P.A., D.A. Adler, D. Poslinski, S. Thomas, R.W. Elliott, v.M. Chapman and C.M. Disteche, 1998. Escape from X inactivation of Smcx is preceded by silencing during mouse development. *Nat Genet* 18, 212-3.
78. Lockstone, H.E., I.W. Harris, J.E. Swatton, M.T. Wayland, A.J. Holland and S. Bahn, 2007. Gene expression profiling in the adult Down syndrome brain. *Genomics* 90, 647-60.
79. Loscalzo, M.L., P.L. van, v.B. Ho, v.K. Bakalov, D.R. Rosing, C.A. Malone, H.C. Dietz and C.A. Bondy, 2005. Association between fetal lymphedema and congenital cardiovascular defects in Turner syndrome. *Pediatrics* 115, 732-5.
80. Luddi, A., M. Margollicci, I. Gambera, F. Serafini, M. Cioni, v. De leo, P. Balestri and P. Piomboni, 2009. Spermatogenesis in a man with complete deletion of USP9Y. *N Engl J Med* 360, 881-5.
81. Luoh, S.W., P.A. Bain, R.D. Polakiewicz, M.L. Goodheart, H. Gardner, R. Jaenisch and D.C. Page, 1997. Zfx mutation results in small animal size and reduced germ cell number in male and female mice. *Development* 124, 2275-2284.
82. Lyon, M., 1961. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). *Nature* 190, 372-373.
83. Macarov, M., M. Zeigler, J.P. Newman, D. Strich, v. Sury, A. Tennenbaum and v. Weiner, 2007. Deletions of vCX-A and NIGN4: a variable phenotype including normal intellect. *J Intellect Disabil Res* 51, 329-33.
84. Marchini, A., G. Rappold and K.U. Schneider, 2007. SHOX at a glance: from gene to protein. *Arch Physiol Biochem* 113, 116-23.
85. Martinez-Moczygemba, M., M.L. Doan, O. Elidemir, I.L. Fan, S.W. Cheung, J.T. Lei, J.P. Moore, G. Tavana, I.R. Lewis, Y. Zhu, D.M. Muzny, R.A. Gibbs, et al., 2008. Pulmonary alveolar proteinosis caused by deletion of the GM-CSFRalpha gene in the X chromosome pseudoautosomal region 1. *J Exp Med* 205, 2711-6.
86. Matarazzo, M.R., M.L. De Bonis, R.I. Gregory, M. vacca, R.S. Hansen, G. Mercadante, M. D'Urso, R. Feil and M. D'Esposito, 2002. Allelic inactivation of the pseudoautosomal gene SYB1 is controlled by epigenetic mechanisms common to the X and Y chromosomes. *Hum Mol Genet* 11, 3191-8.
87. Matura, I.A., v.B. Ho, D.R. Rosing and C.A. Bondy, 2007. Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome. *Circulation* 116, 166370.
88. Migeon, B.R., 2008. X inactivation, female mosaicism, and sex differences in renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 19, 2052-9.
89. Mitchell, S.F. and J.R. Lorsch, 2008. Should I stay or should I go? Eukaryotic translation initiation factors 1 and 1A control start codon recognition. *J Biol Chem* 283, 27345-9.
90. Muller, U., v.G. Kirkels and J.M. Scheres, 1992. Absence of Turner stigmata in a 46,XYP-female. *Hum Genet* 90, 239-42.
91. Nelson, D.L., 2006. NEMO, NFkappaB signaling and incontinentia pigmenti. *Curr Opin Genet Dev* 16, 282-8.
92. Nguyen, D.K. and C.M. Disteche, 2006. Dosage compensation of the active X chromosome in mammals. *Nat Genet* 38, 47-53.
93. Niesler, B., R. Roth, S. Wilke, F. Fujimura, C. Fischer and G. Rappold, 2007. The novel human SHOX allelic variant database. *Hum Mutat* 28, 933-8.
94. Noma, T., Y. Kanai, M. Kanai-Azuma, M. Ishii, M. Fujisawa, M. Kurohmaru, H. Kawakami, S.A. Wood and Y. Hayashi, 2002. Stageand sex-dependent expressions of Usp9x, an X-linked mouse ortholog of Drosophila Fat facets, during gonadal development and oogenesis in mice. *Mech Dev* 119 Suppl 1, S91-5.
95. Noonan, J.A., 2006. Noonan syndrome and related disorders: alterations in growth and puberty. *Rev Endocr Metab Disord* 7, 251-5.
96. Ogata, T., 2002. SHOX haploinsufficiency and its modifying factors. *J Pediatr Endocrinol Metab* 15 Suppl 5, 1289-94.
97. Ohshima, N., M. Takahashi and F. Hirose, 2003. Identification of a human homologue of the DREF transcription factor with a potential role in regulation of the histone H1 gene. *J Biol Chem* 278, 2292838.
98. Page, D.C., M.E. Harper, J. Love and D. Botstein, 1984. Occurrence of a transposition from the X-chromosome long arm to the Y-chromosome short arm during human evolution. *Nature* 311, 119-23.
99. Pantaleon, M., M. Kanai-Azuma, J.S. Mattick, K. Kaibuchi, P.L. Kaye and S.A. Wood, 2001. FAM deubiquitylating enzyme is essential for preimplantation mouse embryo development. *Mech Dev* 109, 151-60.
100. Patrat, C., I. Okamoto, P. Diabanguouaya, v. vialon, P. Le Baccon, J. Chow and E. Heard, 2009. Dynamic changes in paternal X-chromosome activity during imprinted X-chromosome inactivation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106, 5198-203.
101. Philp, D., A.L. Goldstein and H.K. Kleinman, 2004. Thymosin beta4 promotes angiogenesis, wound healing, and hair follicle development. *Mech Ageing Dev* 125, 113-5.
102. Philp, D., S. St-Surin, H.J. Cha, H.S. Moon, H.K. Kleinman and M. Elkin, 2007. Thymosin beta 4 induces hair growth via stem cell migration and differentiation. *Ann N Y Acad Sci* 1112, 95-103.
103. Rappold, G., W.F. Blum, E.P. Shavrikova, B.J. Crowe, R. Roeth, C.A. Quigley, J.L. Ross and B. Niesler, 2007. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet* 44, 306-13.
104. Rice, W.R., 1996. Evolution of the Y sex chromosome in animals: Y chromosomes evolve through the degeneration of autosomes. *BioScience* 46, 331-343.
105. Ropers, H.H., 2008. Genetics of intellectual disability. *Curr Opin Genet Dev* 18, 241-50.
106. Ross, M.T., D.v. Grafham, A.J. Coffey, S. Scherer, K. Mclay, D. Muzny, M. Platzer, G.R. Howell, C. Burrows, C.P. Bird, A. Frankish, F.L. Lovell, et al., 2005. The DNA sequence of the human X chromosome. *Nature* 434, 325-37.
107. Ross, N.L., R. Wadekar, A. Lopes, A. Dagnall, J. Close, I.E. Delisi and T.J. Crow, 2006. Methylation of two Homo sapiens-specific X-Y homologous genes in Klinefelter's syndrome (XXY). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 141B, 544-8.
108. Ross, N.L., J. Yang, C.A. Sargent, C.A. Boucher, S. Nanko, R. Wadekar, N.A. Williams, N.A. Affara and T.J. Crow, 2001. Triplication of several PAR1 genes and part of the Homo sapiens specific Yp11.2/Xq21.3 region of homology in a 46,X,t(X;Y)(p22.33;p11.2) male with schizophrenia. *J Med Genet* 38, 710-9.
109. Sabherwal, N., F. Bangs, R. Roth, B. Weiss, K. Jantz, E. Tiecke, G.K. Hinkel, C. Spaich, B.P. Hauffa, H. van der Kamp, J. Kapeller, C. Tickle, et al., 2007. Long-range conserved non-coding SHOX sequences regulate expression in developing chicken limb and are associated with short stature phenotypes in human patients. *Hum Mol Genet* 16, 210-22.
110. Santos, C., I. Rodriguez-Revenga, I. Madrigal, C. Badenas, M. Pineda and M. Mila, 2006. A novel mutation in JARID1C gene associated with mental retardation. *Eur J Hum Genet* 14, 583-6.
111. Savendahl, I. and M.L. Davenport, 2000. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. *J Pediatr* 137, 455-9.
112. Schiebel, K., J. Meder, A. Rump, A. Rosenthal, M. Winkelmann, C. Fischer, T. Bonk, A. Humeny and G. Rappold, 2000. Elevated DNA sequence diversity in the genomic region of the phosphatase PPP2R3l gene in the human pseudoautosomal region. *Cytogenet Cell Genet* 91, 224-30.



113. Schneider, K.U., N. Sabherwal, K. Jantz, R. Roth, N. Muncke, W.F. Blum, G.B. Cutler, Jr. and G. Rappold, 2005. Identification of a major recombination hotspot in patients with short stature and SHOX deficiency. *Am J Hum Genet* 77, 89-96.
114. Schoemaker, M.J., A.J. Swerdlow, C.D. Higgins, A.F. Wright and P.A. Jacobs, 2008. Mortality in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 93, 4735-42.
115. Schroder, M., M. Baran and A.G. Bowie, 2008. viral targeting of DEAD box protein 3 reveals its role in TBK1/IKKepsilon-mediated IRF activation. *Embo J* 27, 2147-57.
116. Schwaderer, A.L., C.M. Bates, K.M. McHugh and K.L. McBride, 2007. Renal anomalies in family members of infants with bilateral renal agenesis/adysplasia. *Pediatr Nephrol* 22, 52-6.
117. Schwartzberg, P.L., K.L. Mueller, H. Qi and J.L. Cannons, 2009. SIAM receptors and SAP influence lymphocyte interactions, development and function. *Nat Rev Immunol* 9, 39-46.
118. Shanske, A.L., M. Puri, B. Marshall and P. Saenger, 2007. Unique deletion in exon 5 of SHOX gene in a patient with idiopathic short stature. *Horm Res* 67, 61-6.
119. Simpson, J.L. and A. Rajkovic, 1999. Ovarian differentiation and gonadal failure. *Am J Med Genet* 89, 186-200.
120. Skuse, D.H., R.S. James, D.v. Bishop, B. Coppin, P. Dalton, G. Aamodt-Ieeper, M. Bacarese-Hamilton, C. Creswell, R. McGurk and P.A. Jacobs, 1997. Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. *Nature* 387, 705-8.
121. Smart, N., C.A. Risebro, A.A. Melville, K. Moses, R.J. Schwartz, K.R. Chien and P.R. Riley, 2007. Thymosin beta4 induces adult epicardial progenitor mobilization and neovascularization. *Nature* 445, 17782.
122. Smart, N., A. Rossdeutsch and P.R. Riley, 2007. Thymosin beta4 and angiogenesis: modes of action and therapeutic potential. *Angiogenesis* 10, 229-41.
123. Stirewalt, D.L., S. Meshinchi, K.J. Kopecky, W. Fan, E.L. Pogossova Agadjanyan, J.H. Engel, M.R. Cronk, K.S. Dorcy, A.R. McQuary, D. Hockenbery, B. Wood, S. Heimfeld, et al., 2008. Identification of genes with abnormal expression changes in acute myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 47, 8-20.
124. Sun, C., H. Skaletsky, B. Birren, K. Devon, Z. Tang, S. Silber, R. Oates and D.C. Page, 1999. An azoospermic man with a de novo point mutation in the Y-chromosomal gene USP9Y. *Nat Genet* 23, 429-32.
125. Suzuki, T., T. Sakagami, B.K. Rubin, I.M. Noguee, R.E. Wood, S.L. Zimmerman, T. Smolarek, M.K. Dishop, S.E. Wert, J.A. Whitsett, G. Grabowski, B.C. Carey, et al., 2008. Familial pulmonary alveolar proteinosis caused by mutations in CSF2RA. *J Exp Med* 205, 2703-10.
126. Tahiliani, M., P. Mei, R. Fang, T. Leonor, M. Rutenberg, F. Shimizu, J. Li, A. Rao and Y. Shi, 2007. The histone H3K4 demethylase SMCX links REST target genes to X-linked mental retardation. *Nature* 447, 601-5.
127. Taylor, D.M., P.F. Ray, A. Ao, R.M. Winston and A.H. Handyside, 1997. Paternal transcripts for glucose-6-phosphate dehydrogenase and adenosine deaminase are first detectable in the human preimplantation embryo at the three-to four-cell stage. *Mol Reprod Dev* 48, 442-8.
128. Tiecke, E., F. Bangs, R. Blaschke, E.R. Farrell, G. Rappold and C. Tickle, 2006. Expression of the short stature homeobox gene Shox is restricted by proximal and distal signals in chick limb buds and affects the length of skeletal elements. *Dev Biol* 298, 585-96.
129. Toder, R., G.A. Rappold, K. Schiebel and W. Schempp, 1995. ANT3 and STS are autosomal in prosimian lemurs: implications for the evolution of the pseudoautosomal region. *Hum Genet* 95, 22-8.
130. Toma, C., M. Rossi, I. Sousa, F. Blasi, E. Bacchelli, R. Alen, R. vanhala, A.P. Monaco, I. Jarvela and E. Maestrini, 2007. Is ASMT a susceptibility gene for autism spectrum disorders? A replication study in European populations. *Mol Psychiatry* 12, 977-9.
131. Toniolo, D. and F. Rizzolio, 2007. X chromosome and ovarian failure. *Semin Reprod Med* 25, 264-71.
132. Tsuchiya, K., R. Reijo, D.C. Page and C.M. Disteche, 1995. Gonadoblastoma: molecular definition of the susceptibility region on the Y chromosome. *Am J Hum Genet* 57, 1400-7.
133. van Haaften, G., G.L. Dalgliesh, H. Davies, I. Chen, G. Bignell, C. Greenman, S. Edkins, C. Hardy, S. O'Meara, J. Teague, A. Butler, J. Hinton, et al., 2009. Somatic mutations of the histone H3K27 demethylase gene UTX in human cancer. *Nat Genet* 41, 521-3.
134. van Wanrooij, E.J., P. de vos, M.G. Bixel, D. vestweber, T.J. van Berkel and J. Kuiper, 2008. vaccination against CD99 inhibits atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Cardiovasc Res* 78, 590-6.
135. Vawter, M.P., P.D. Harvey and I.E. Delisi, 2007. Dysregulation of X-linked gene expression in Klinefelter's syndrome and association with verbal cognition. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144B, 728-34.
136. Vestweber, D., 2007. Adhesion and signaling molecules controlling the transmigration of leukocytes through endothelium. *Immunol Rev* 218, 178-96.
137. vong, Q.P., K. Cao, H.Y. Li, P.A. Iglesias and Y. Zheng, 2005. Chromosome alignment and segregation regulated by ubiquitination of survivin. *Science* 310, 1499-504.
138. Watanabe, M., A.R. Zinn, D.C. Page and T. Nishimoto, 1993. Functional equivalence of human X and Y-encoded isoforms of ribosomal protein S4 consistent with a role in Turner syndrome. *Nat Genet* 4, 268-71.
139. Williams, N.A., J.P. Close, M. Giouzei and T.J. Crow, 2006. Accelerated evolution of Protocadherin11X/Y: a candidate gene-pair for cerebral asymmetry and language. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 141B, 623-33.
140. Xu, J., P.S. Burgoyne and A.P. Arnold, 2002. Sex differences in sex chromosome gene expression in mouse brain. *Hum Mol Genet* 11, 1409-19.
141. Xu, J., X. Deng and C.M. Disteche, 2008b. Sex-specific expression of the X-linked histone demethylase gene Jarid1c in brain. *PLoS ONE* 3, e2553.
142. Xu, J., X. Deng, R. Watkins and C.M. Disteche, 2008a. Sex-specific differences in expression of histone demethylases Utx and Uty in mouse brain and neurons. *J Neurosci* 28, 4521-7.
143. Yan, Z., S.A. Fedorov, M.C. Mumby and R.S. Williams, 2000. PR48, a novel regulatory subunit of protein phosphatase 2A, interacts with Cdc6 and modulates DNA replication in human cells. *Mol Cell Biol* 20, 1021-9.
144. Yang, Z., W. Cheng, L. Hong, W. Chen, Y. Wang, S. Lin, J. Han, H. Zhou and J. Gu, 2007. Adenine nucleotide (ADP/ATP) translocase 3 participates in the tumor necrosis factor induced apoptosis of MCF-7 cells. *Mol Biol Cell* 18, 4681-9.
145. Yedavalli, v.S., N. Zhang, H. Cai, P. Zhang, M.F. Starost, R.S. Hosmane and K.T. Jeang, 2008. Ring expanded nucleoside analogues inhibit RNA helicase and intracellular human immunodeficiency virus type 1 replication. *J Med Chem* 51, 5043-51.
146. Zhang, K., I. Shan, M.S. Rahman, H. Unruh, A.J. Halayko and A.S. Gounni, 2007. Constitutive and inducible thymic stromal lymphopoietin expression in human airway smooth muscle cells: role in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 293, I375-82.
147. Ziegler, S.F. and Y.J. Liu, 2006. Thymic stromal lymphopoietin in normal and pathogenic T cell development and function. *Nat Immunol* 7, 709-14.
148. Zinn, A.R., D. Roeltgen, G. Stefanatos, P. Ramos, F.F. Elder, H. Kushner, K. Kowal and J.L. Ross, 2007. A Turner syndrome neurocognitive phenotype maps to Xp22.3. *Behav Brain Funct* 3, 24.
149. Zinn, A.R., F. Wei, I. Zhang, F.F. Elder, C.I. Scott, Jr., P. Marttila and S.L. Ross, 2002. Complete SHOX deficiency causes larger mesomelic dysplasia. *Am J Med Genet* 110, 158-63.

часм

2

# Зряла Възраст със синдром на Търнър

ГЛАВА

9

# Синдромът на Търнър – епидемиология

KIRSTINE STOCHHOLM  
(КИРСТЕН СТОКХОЛМ)

д-р, д.м.  
катедра по медицина  
университетска болница Орхус,  
Орхус, Дания



### *Колко момичета имат синдром на Търнър?*

**С**индромът на Търнър се проявява при около 50 на 100 000 живородени момичета (1).

### *Колко момичета в Дания имат синдром на Търнър?*

В Дания ежегодно се раждат около 60 000 живородени деца; от тях приблизително половината са момичета. Следователно всяка година се раждат около 15 момичета със синдром на Търнър и в Дания има приблизително 1200 –1300 души със синдром на Търнър. Според оценките в ЕС има около 110 000–120 000 момичета/жени със синдром на Търнър.

### *Как възниква синдромът на Търнър?*

Обикновено всеки човек има 44 хромозоми и две полови хромозоми. Половите хромозоми определят пола на детето, а другите хромозоми не оказват никакво влияние на него. Половите хромозоми могат да са или Х хромозома, или Y хромозома. Майката дава една Х хромозома, а бащата дава или Х или Y хромозома. Резултатът е или 46,ХХ (момиче), или 46,ХY (момче, тъй като наличието на Y хромозома обикновено иницира развитието на тестиси).

Синдромът на Търнър може да възникне по няколко начина. Комбинацията от хромозоми се нарича *кариотип* и има много различни кариотипи, които могат да доведат до синдром на Търнър. Най-известният е 45,Х, но при момичета със синдром на Търнър също може да присъства Y хромозома. Трябва да се отбележи, че кариотипът 45,Y обикновено

не е съвместим с живота. Това е защото Х хромозомата съдържа много повече генетичен материал, отколкото Y хромозомата.

### *Кога се поставя диагнозата?*

Често не се открива веднага, че новородено момиче има синдром на Търнър. За това може да има много причини; по външен вид едно новородено момиче със синдром на Търнър не винаги се отличава от новородено момиче без синдром на Търнър. Едно проучване на всички датски момичета, диагностицирани със синдром на Търнър, показва, че средната възраст на диагностициране е около 15 години. С други думи: половината от всички момичета със синдром на Търнър са били под 15-годишна възраст, когато са били диагностицирани, а другата половина е била на 15 години или повече (Фигура 1) (1).

Ако момичетата със синдром на Търнър се разделят на 3 подгрупи според кариотипа, става очевидно, че има и разлика между групите по отношение на времето на диагностициране. Момичетата, при които липсва Х хромозома (кариотип 45,Х), се диагностицират по-рано, на средна възраст 13 години. Втората подгрупа, със специална комбинация от хромозоми (изохромозома Хq), се диагностицират на средна възраст 14 години. Последната подгрупа с „други“ кариотипове се диагностицира на средна възраст 19 години (Фигура 1). Това разпределение може да се обясни с факта, че момичетата, при които липсват повече Х хромозоми, а следователно и повече генетична информация, често изглеждат по-различно и затова се диагностицират по-рано. Средната възраст на диагностициране намалява в периода от 1970 до 1999 година (1).

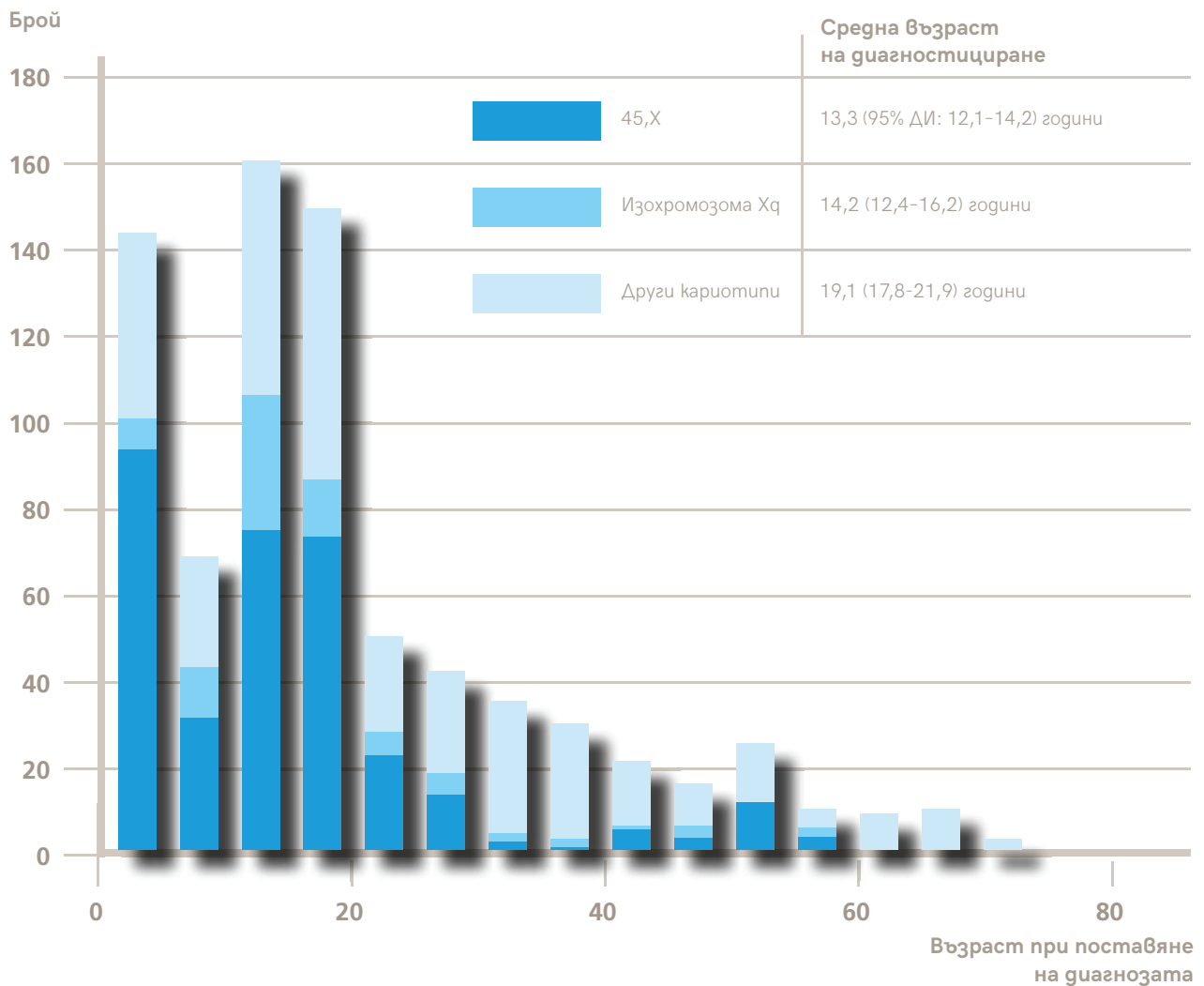
Това означава, че сега момичетата се диагностицират по-рано, отколкото преди.

Както се вижда на Фигура 1, много момичета със синдром на Търнър се диагностицират скоро след раждането, най-вероятно поради вродени промени във външния вид. Ниският

ръст е характерен за почти всички (нелекувани) момичета със синдром на Търнър и може да доведе до диагностициране по време на пубертета. Много момичета се диагностицират около или веднага след появата на първата менструация, тъй като менструация и нормално пубертетно

**Фигура 1**

Брой на лицата със синдром на Търнър и тяхната възраст по времето на диагностициране, разделени на три подгрупи с различни кариотипи. ДИ: доверителен интервал.



развитие като цяло липсват при момичета със синдром на Търнър. Както може да се види на фигурата, диагнозата може да бъде поставена и на доста по-голяма възраст.

### *Колко са диагностицираните?*

През 1970 година е диагностицирано едно на 10 момичета със синдром на Търнър; с други думи, 9 от 10 не са били диагностицирани (Фигура 2). През 1999 година на едно от две е била поставена правилната диагноза. Това означава, че всяко второ лице не е диагностицирано през 1999 година, но вероятно би могло да се диагностицира по-късно (1).

### *Какви заболявания?*

Общата картина на случаите на заболявания при синдром на Търнър се определя чрез регистрирани анкети. Тези проучвания показват, че заболяемостта се увеличава при синдром на Търнър, оценена чрез броя на контактите със заведенията за здравни грижи. Като цяло този брой е увеличен в сравнение с жените от нормалната популация. Ако се разгледат подробно случаите на контакт със здравни заведения, се очертава картина на увеличена заболяемост, дължаща се на вродени аномалии, метаболитни заболявания, диабет и сърдечносъдови заболявания (1-2).

### *Ами ракът като заболяване?*

Важно е да се отбележи, че случаите на заболявания от рак са същите, като при общата популация. Две различни проучвания демонстрират, че има увеличен риск от рак на дебелото черво (3) и намален риск от развитие на рак на млечната жлеза (4). Тези два резултата не са потвърдени по друг начин.

### *Какви са причините за смърт?*

Като цяло в групата на жените със синдром на Търнър смъртността е по-голяма в сравнение с групата жени на същата възраст, от същата страна (1-2).

Едно датско проучване на смъртните случаи показва увеличен брой смъртни случаи в резултат на сърдечносъдови заболявания, вродени аномалии и хормонални заболявания. Тези изчисления се базират на 69 смъртни случая при 781 лица. Същите проучвания посочват подобряване на прогнозата, с намаляваща смъртност от 1970 до 1999 година. Едно английско проучване показва увеличен брой смъртни случаи поради сърдечносъдови заболявания, вродени аномалии, диабет, епилепсия, чернодробни заболявания, заболявания на пикочните пътища, определени стомашно-чревни заболявания и пневмония. В това проучване има 296 смъртни случая при 3 439 лица.

Проста, но рядка причина за увеличената смъртност е руптура на аортата (дисекция на аортата). Аортата е главната артерия, която разпределя кръвта от сърцето към кръвообращението. Известно е, че жените със синдром на Търнър имат увеличен риск от несъответстващо увеличение на аортата, което води до увредена структура или руптура: дисекция на аортата. Това е потенциално животозастрашаващ случай, който се появява при някои жени със синдром на Търнър в сравнително млада възраст в сравнение с общата популация. Оценява се, че на всеки 100 000 човекогодини при жени със синдром на Търнър ще има 36 случая на руптурирала аорта. При общата популация се оценява, че това ще се случи при 6 на 100 000 човекогодини, от тях един от трите случая ще е при жена. В допълнение,



средната възраст на аортна дисекция при жени със синдром на Търнър е около 36 години. В общата популация аортна дисекция обикновено се появява в групата на възраст 50-80 години (5).

И накрая трябва да се отбележи, че при жените със синдром на Търнър увеличена смъртност се наблюдава при тези с кариотип 45,X в сравнение с другите кариотипи.

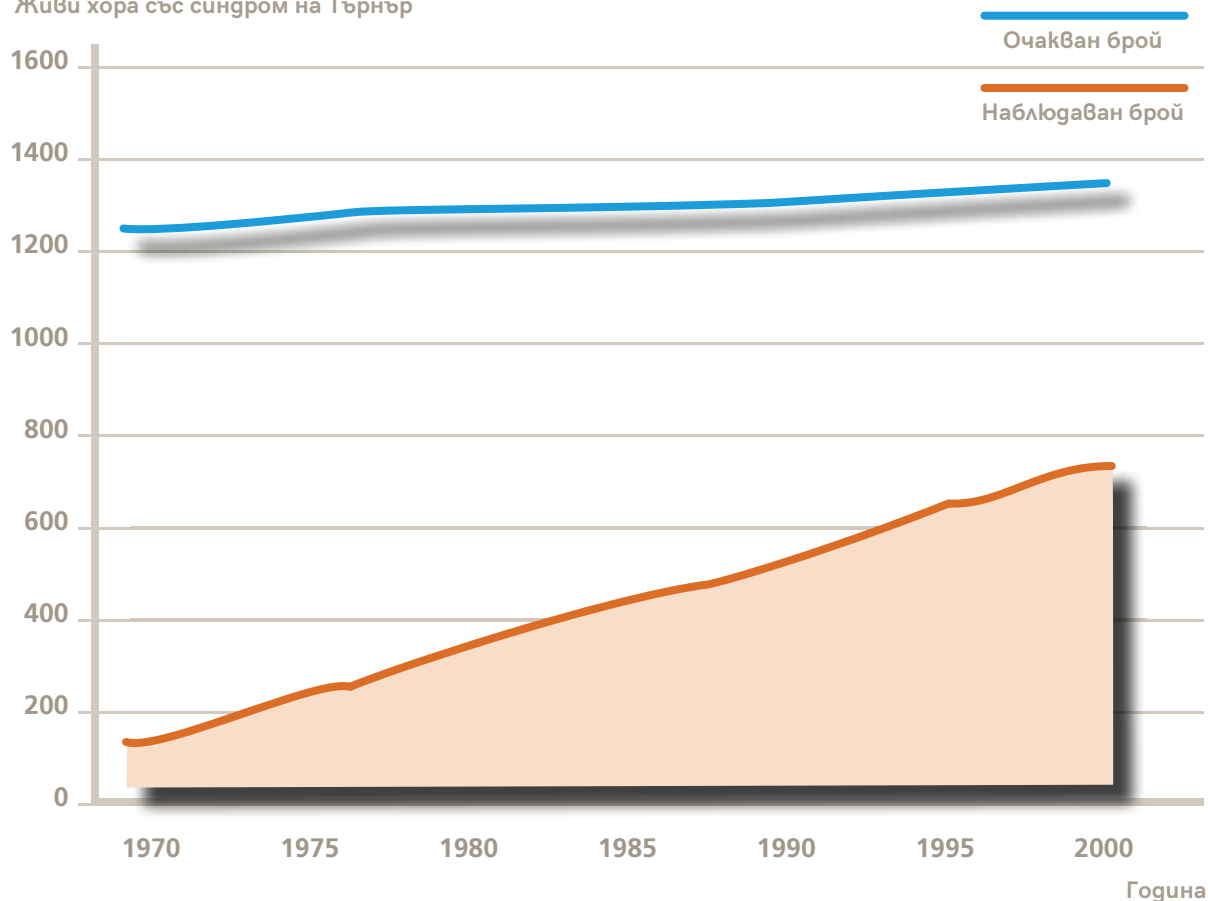
### *Ракът причина ли е за смърт?*

Като цяло не се демонстрира увеличен риск от смърт поради рак; всъщност едно английско проучване показва, че рискът от рак на млечната жлеза е значително по-малък, отколкото при общата популация (2).

## Фигура 2

Брой на хората, диагностицирани със синдром на Търнър, в сравнение с очаквания брой. Разликата между очаквания и диагностицирания брой се отнася за всички хора със синдром на Търнър, на които все още не е поставена диагноза.

### Живи хора със синдром на Търнър



## Литература

1. Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Gravholt CH. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(10):3897-3902.
2. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. Mortality in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(12):4735-4742.
3. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner Syndrome. *Journal of Clinical Epidemiology* 1998; 51(2):147-158.
4. Swerdlow AJ, Hermon C, Jacobs PA et al. Mortality and cancer incidence in persons with numerical sex chromosome abnormalities: a cohort study. *Ann Hum Genet* 2001; 65(Pt 2):177-188.
5. Gravholt CH, landin-Wilhelmsen K, Stochholm K et al. Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome. *Cardiol Young* 2006; 16(5):430-436.

ГЛАВА

10

# Вродено сърдечно заболяване при синдром на Търнър

MELISSA L. LSCALZO  
(МЕЛИСА Л. ЛОСКАЛЗО)  
д-р, асистент в университет,  
катедра по педиатрия,  
отделение по генетика,  
университет в Южна Флорида,  
Санкт Петербург, Флорида, САЩ



### *Сърдечносъдовите усложнения – един значителен проблем*

**Н**ай-обезпокояващите и животозастрашаващи усложнения при момичета и жени със синдром на Търнър са свързани със сърдечносъдовата система. Тъй като технологията на диагностициране е усъвършенствана, смята се, че сега видовете и степенята на тежест на свързаните със синдром на Търнър сърдечни заболявания са повече и по-големи, отколкото се смяташе преди. Това поставя ударение върху важността от извършване на сърдечен скрининг при момичета и жени със синдром на Търнър по време на живота им.

### *Кариотип и гънки на врата*

Най-значителните ефекти на вродено сърдечно заболяване често се наблюдават при развиващия се фетус с кариотип 45,X. Тези фетуси често показват признаци на сърдечна недостатъчност, придружена от натрупване на лимфна течност във врата. Това натрупване се нарича кистозен хигром или, след раждането, гънки на врата. Следователно фетусите с кистозен хигром е по-вероятно да имат вродено сърдечно заболяване, особено на лявата част на сърцето. Най-честите проблеми на лявата част на сърцето са бикуспидна аортна клапа и коарктация на аортата. Бикуспидна аортна клапа се наблюдава, когато аортната клапа е съставена само от две платна, вместо обичайните три, а коарктация е друга дума за стесняване на аортната арка. Все още не знаем напълно защо кистозният хигром и сърдечните аномалии показват тенденция за едновременна поява. Това може да се дължи на факта, че натрупването на лимфна течност запушва потока на кръвта от развиващото се сърце. Възможно е също генът, липсващ от X хромозомата, да оказва влияние на развитието на сърцето.

### *Вродени аномалии на сърцето и главните съдове*

Сърдечните аномалии често не водят до симптоми. Следователно възможно е те да не бъдат диагностицирани доста време след най-ранното детство или дори в зряла възраст. Бикуспидната аортна клапа и коарктацията на аортата са най-често срещаните сърдечни аномалии при лицата със синдром на Търнър, съответно при около 16% и 11% от тях.

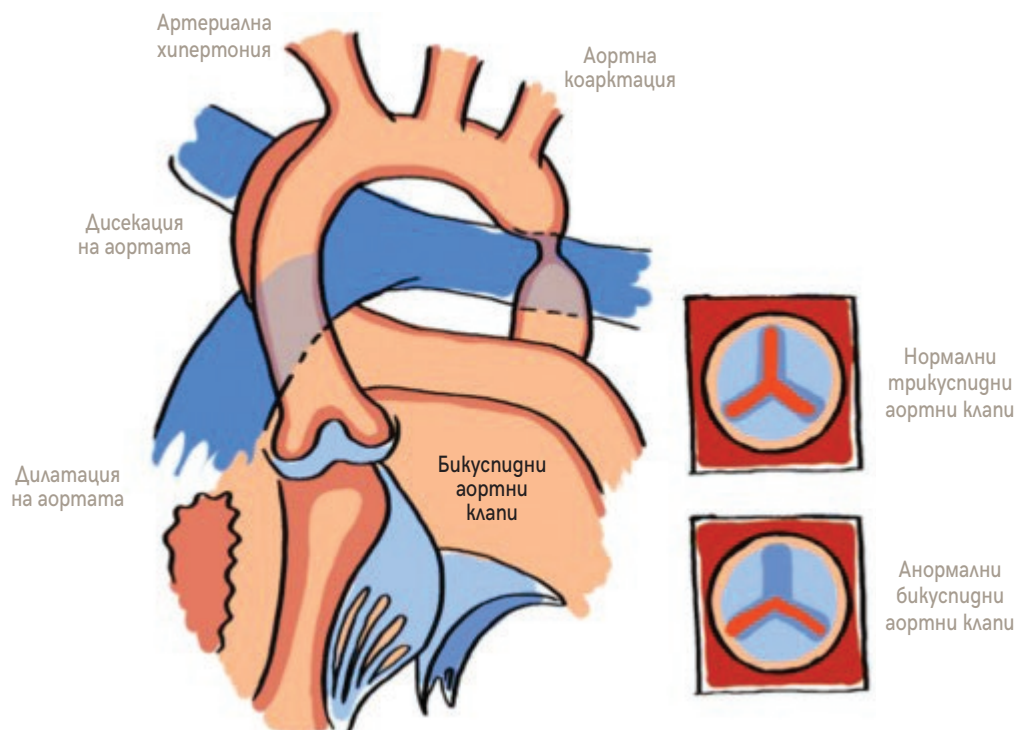
При момичетата и жените с гънки на врата има четири пъти по-голяма вероятност да имат тези две аномалии. Бикуспидната аортна клапа и, понякога, коарктацията могат да са асимптоматични през най-ранния период и детството. Въпреки това те може да са свързани с усложнения. Те могат да включват стесняване на аортната клапа (стеноза), инфекция на обвивката на сърцето (бактериален ендокардит) и аневризма на възходящата аорта, руптура и дисекция (кървене във и през аортната стена).

Следователно възможно най-ранното идентифициране на тези и други сърдечни аномалии е важно, като най-лесният начин за това е ехокардиограмата – сонограма на сърцето. Понякога се налага изследване с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), което често открива пропуснати от ехокардиограмата аномалии.

Всъщност изследванията, които използват ЯМР скрининг при момичета и жени със синдром на Търнър, показват, че те имат много промени в съдовата система. Много от тях трудно могат или не могат да бъдат видени на ехокардиограмата. Около половината от тези жени ще имат необичаен ъгъл на аортната арка или аортната арка

## Фигура 1

Фигурата демонстрира появата на бикуспидни аортни клапи, аортна контракция и мястото във възходящата аорта, където често възниква дисекация. Освен това фигурата илюстрира честата поява на хипертония.



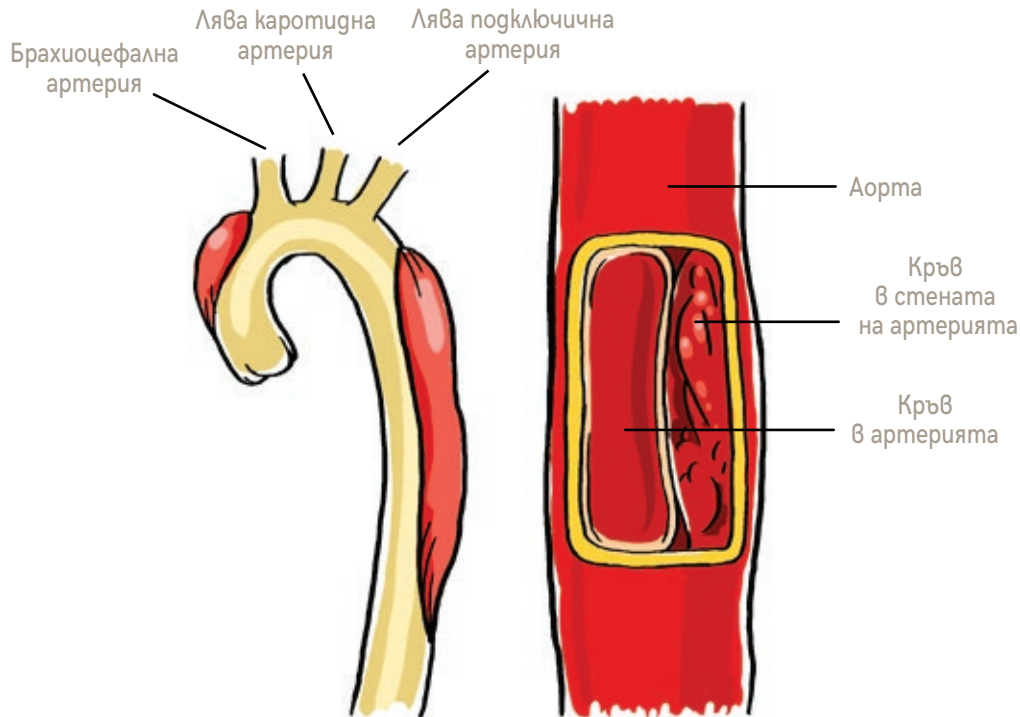
ще е по-дълга от нормалната (наричана „удължена трансверзална аортна арка“) (на фигурата). Удължена трансверзална аортна арка, открита чрез ЯМР.

Някои ще имат дефекти на венозното кръвообращение, което транспортира кръвта обратно към сърцето. Те могат да бъдат частично аномално пулмонално венозно връщане или персистираща горна

вена кава, като възникват по-често при жените и момичетата със синдром на Търнър, отколкото като цяло. Не е ясно дали тези промени ще доведат до симптоми или усложнения. Промените обаче сочат, че съдовата система при синдром на Търнър е уникална в много аспекти. Допълнителните проучвания биха могли да предоставят още информация за тези съдови аномалии.

**Фигура 2**

Дисекация на аорта.

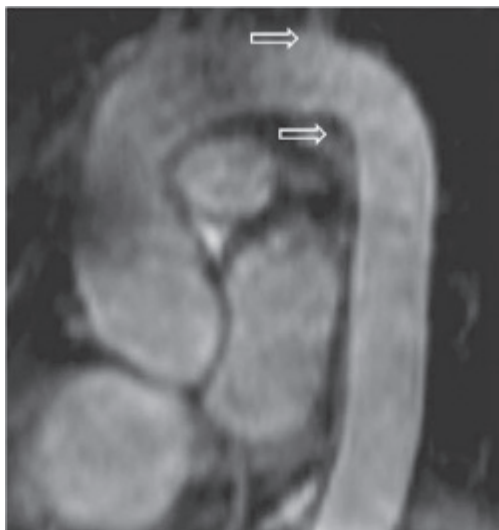
*Усложнения на вродените аномалии*

Най-лошото, макар и рядко, сърдечно усложнение е руптура или дисекация на аортата. Това може да се случи при всяко момиче или жена със синдром на Търнър. Въпреки това тези с вродени сърдечни заболявания, като бicuspidна аортна клапа, коарктация, или други рискови фактори, като високо кръвно налягане, са с увеличен риск от появата на тези усложнения. Също така приблизително

40 до 50% от момичетата и жените със синдром на Търнър ще имат уголемяване на възходящата аорта, което се счита за прекурсор на дисекация и руптура. Подобно на лицата без синдром на Търнър, това уголемяване се среща по-често при наличието на бicuspidна аортна клапа, коарктация или хипертония. Възможно е обаче то да се появи и от само себе си, без тези предразполагащи фактори. Бременността също

### Фигура 3

Удължена трансверзална аортна арка,  
открита чрез ЯМР.



увеличава риска от дисекция. Възможно е при синдром на Търнър да има някаква фундаментална аномалия на съдовата система, която увеличава чувствителността към това усложнение.

#### *Скрининг и диагностициране*

Поради разнообразните сърдечни аномалии, които могат да възникнат при синдром на Търнър, препоръчително е при момичетата и жените с този синдром да се извършва редовен преглед на сърдечната система. Това започва с първоначално посещение на кардиолог при поставянето на диагнозата. Прегледът трябва да включва електрокардиограма (ЕКГ) и ехокардиограма освен пълната анамнеза и физикален преглед от кардиолога. Дори кърмачетата, които са били диагностицирани пренатално и им е правена ехокардиограма преди раждането,

трябва да повторят този преглед след раждането. Важно е цялото сърце и цялата аорта да се визуализират добре. Има четири основни места, в които кардиологът оценява аортата. Това са аортната клапа, аортния корен на нивото на синусите на Ваалсава, синотубуларната връзка (където аортата се среща с корена) и на около сантиметър над синотубуларната връзка, класическото място за дилатация на аортата. Ако това не може да се направи, трябва да се извърши изследване с ЯМР, дори ако се налага седация. Всъщност всички лица със синдром на Търнър трябва да си направят изследване с ЯМР в някой момент от ранния пубертет или възможно най-скоро, когато то може да бъде извършено без седация. ЯМР се извършва най-добре от опитен кардиолог и радиолог, обучени за оценка на аортата.

При лицата със синдром на Търнър, които имат вродени сърдечни аномалии, честотата и типа на проследяване се определят от кардиолога. Тези с нормални сърдечни изследвания (ехокардиография или ЯМР) и нормално кръвно налягане трябва да преминат през повторна оценка при прехода от педиатрично наблюдение към това в зряла възраст. Цялостна сърдечна оценка е необходима и преди обмислянето на забременяване поради риска от дисекция на аортата. Високото кръвно налягане също е повод за своевременна повторна оценка от кардиолог. В другите случаи образна диагностика на сърцето трябва да се прави на всеки 5 до 10 години, за да се наблюдава размера и структурата на аортата.

Въпреки че руптура и дисекция на аортата възникват рядко, важно е лицата със синдром на Търнър и един или повече рискови фактори да се наблюдават отблизо за развитието



на това неприятно усложнение. Рисковите фактори включват, както бе споменато по-рано, хипертония, бикуспидна аортна клапа, коарктация, дилатация на аортата и бременност (Фигура 4). Дисекация и руптура обаче могат да възникнат дори при липсата на тези рискови фактори. На практика, около 10-25% от лицата, получили дисекация на аортата, са нямали известен рисков фактор освен диагнозата синдром на Търнър. Размерът на аортата трябва да се наблюдава отблизо. Ако се наблюдава уголемяване на аортата, предписва се лечение от кардиолог, например с бета-блокери.

#### *Бременност*

Оценките на сърдечносъдовата система са особено важни преди вземането на решение за забременяване или не. Както бе споменато, бременността сама по себе си е значителен рисков фактор за дисекация и руптура на аортата. Шансът това да се случи се увеличава допълнително при лицата, които вече имат други рискови фактори. Следователно, жените с вродена сърдечна аномалия, като BAV или коарктация, предишна сърдечна операция, известна дилатация на аортата или хипертония вероятно трябва да изберат да не забременяват.

#### *Физическа активност и медицинско лечение*

Тези рискови фактори също трябва да се отчитат внимателно при избора на физически дейности. Редовните умерени аеробни натоварвания (като каране на колело или полезни за сърцето упражнения) обикновено се насърчават като част от активния начин на живот. Въпреки това жените със синдром на Търнър, които имат дилатация

на аортата, може би трябва да избягват дейности от рода на изометрични упражнения (упражнения с тежести) и енергични или изискващи усилия видове спорт. Подобна степен на активност може да доведе до допълнителен стрес на вече стресираната аортна стена и да причини уголемяването ѝ или появата на дисекация или руптура. Поради това участие в подобни видове спорт трябва да се предприема само след извършване на цялостна образна диагностика на аортата, за предпочитане чрез ЯМР. В случай на съмнения трябва да се консултирате с кардиолог за препоръчителната степен на натоварване.

#### *Аномална интракардиална проводимост – другата доживотна аномалия*

Жените със синдром на Търнър имат не само структурни сърдечни аномалии, те могат също да са предмет на разнообразни електрокардиографски промени и аномалии на сърдечния ритъм. Те включват повишена проводимост от горните камери (предсърдия) до

Фигура 4

### Рискови фактори за дисекация на аортата

- Бременност
- Хипертония
- Бикуспидна аортна клапа
- Коарктация
- Дилатация на аортата

долните камери (вентрикули) на сърцето или удължен QTc интервал (анормални електрически токове в сърдечната мускулатура). Тахикардията, или ускореният сърдечен ритъм, също се среща често и се наблюдава дори при фетуси. Това предполага, че момичетата и жените със синдром на Търнър могат да имат базова аномалия на част от нервната система, която контролира такива функции, като сърдечния ритъм, температурата, болката и страха, и която се нарича вегетативна нервна система. Не знаем дали тези промени на ритъма ще са значителни. Важно е обаче лицата със синдром на Търнър периодично да си правят ЕКГ. Ако QTc е удължен в ЕКГ, добре е да се избягват определени лекарства, които допълнително ще удължат този интервал. Тези лекарства могат да причинят аномалии на сърдечния ритъм при някои лица със или без синдром на Търнър с удължен QTc. Вашият лекар ще Ви препоръча кои лекарства да избягвате и колко често да си правите ЕКГ.

### *Перспективи*

Има още много какво да научим за вродените сърдечни проблеми, които засягат момичетата и жените със синдром на Търнър. Надеждата е, че през следващите години ще постигнем още по-голямо разбиране на вродените и придобитите сърдечни проблеми и тяхната клинична значимост, което ще помогне да подобрим наблюдението и лечението. Дотогава обаче повишената осведоменост и добросъвестното проследяване играят важна роля за избягването на потенциални сериозни усложнения.

## Литература

1. Bondy, C. A., M. L. Loscalzo, et al. (2006). "Spectrum of cardiovascular abnormalities in Turner syndrome." International Congress Series Wellness for Girls and Women with Turner Syndrome. Proceedings of the Consensus Conference April 6-9, 2006, National Institute of Child Health and Human Development, National Institute of Health, Bethesda, Washington DC, U.S.A. 1298: 111-116.
2. Bondy, C. A. and The Turner Syndrome Consensus Study Group (2007). "Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group." *J Clin Endocrinol Metab* 92(1): 10-25.

ГЛАВА

11

# Аортни заболявания при синдром на Търнър

CAROLYN A. BONDY  
(КАРОЛИН А. БОНДИ)

g-р  
ръководител на филиала  
по научноизследователска ендокринология,  
Национален институт за детско здраве  
и човешко развитие  
Национален институт за здраве  
Бетезда, Мериленд, САЩ



## Въведение

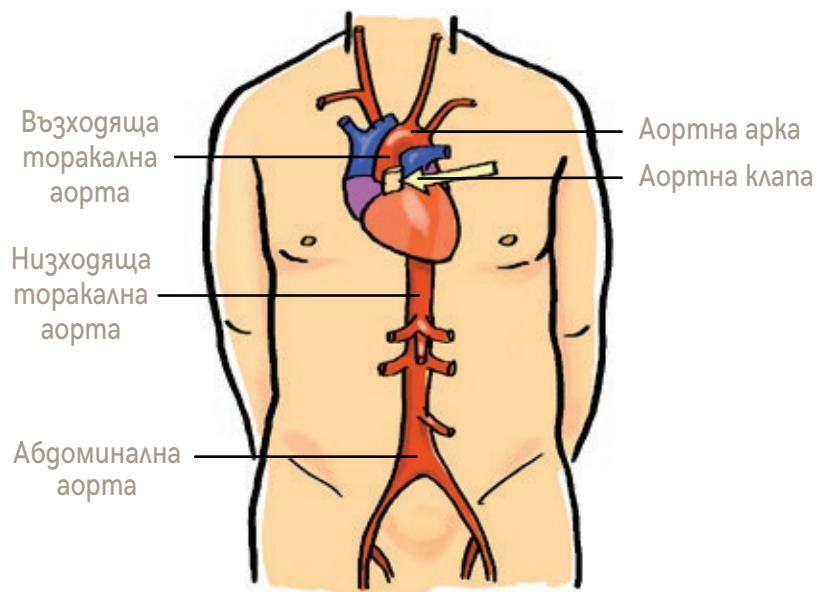
**А**ортата е най-важният кръвоносен съд, който пренася прясна, обогатена с кислород кръв в организма. Кръвта излиза от основната изпомпваща камера на сърцето и преминава през аортната клапа в аортата. Аортата започва в горната част на гръдния кош и върви към главата, като има много разклонения, които пренасят кръв към главата и ръцете (Фигура 1). След това тя се извива и насочва надолу, покрай гръбначния стълб, към корема, където разклоненията ѝ снабдяват с прясна кръв вътрешните органи. Накрая аортата се разделя на две големи артерии към краката. Аортната клапа и аортата се развиват през първите няколко месеца на бременността. Промените в генните ефекти по време на феталното развитие могат да причинят сърдечносъдови анатомични аномалии, които са налице при раждане и са известни като „вродени“ сърдечни заболявания. Тази глава разглежда дефектите на аортната клапа и аортата, които са открити при момичета и жени със синдром на Търнър, въз основа на опита ни при оценката на над 400 пациенти със синдром на Търнър през последните 5 години в Националния институт по здравеопазване (National Institute of Health – NIH) в Бетезда. Всеки един от участниците в това проучване е преминал през цялостна оценка на сърцето, включваща консултация със специалист и преглед, ехокардиография, образна диагностика на сърцето чрез ЯМР и други изследвания на сърцето,

каквито са показани. По-подробна информация може да се намери в последните статии, публикувани в уебсайта на NIH: <http://turners.nichd.nih.gov/>.

## Дефекти на аортната клапа

Дефектите на аортната клапа са най-често срещания вид вродени сърдечни заболявания в общата популация, които засягат 1-2% от хората. При синдром на Търнър обаче те се срещат по-често и засягат около 30% от лицата. Нормалната аортна клапа се състои от три отделни платна, които се вкореняват в пръстен от плътна съединителна тъкан, и през възходящата аорта се свързва с изходния тракт на сърцето. Когато сърдечните мускули се съкращават, кръвта се изтласква през отворената клапа. Когато трите платна се отварят поотделно, се образува широк триъгълен отвор за изтласкване на кръвта. Понякога обаче, по време на

Фигура 1



феталното развитие, две от трите платна остават сраснати, или частично, в основата на клапата, или изцяло (ФИГ. 2). Това кара двете платна да останат свързани и да функционират като едно платно, така че отворът по-скоро прилича на процеп, а не на триъгълник. В случай на частично срастване аномалията може да се нарича „функционална“ бикуспидна аортна клапа. При цялостно срастване на двете платна тя се нарича просто бикуспидна аортна клапа. Този дефект обикновено няма симптоми при децата и младите хора и лесно може да бъде пропуснат при рутинна трансторакална ехокардиография. За да сте сигурни, че е направена адекватна оценка за аномалии на аортната клапа на Вашето дете, кардиологът трябва ясно да визуализира всичките три платна на аортната клапа и да се убеди, че те функционират самостоятелно. Ако аортната клапа не се визуализира добре при ехокардиография, обикновено отговор може да се даде при изследване на сърцето с ЯМР (вижте още за това изследване по-нататък).

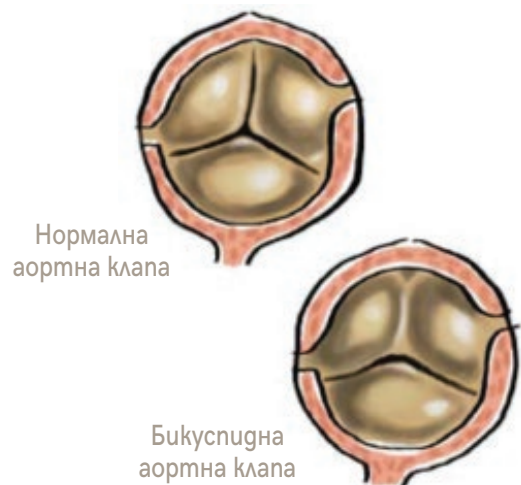
Важно е да се знае структурата на аортната клапа при лица със синдром на Търнър, защото съществува риск от нарушаване на функцията на бикуспидната аортна клапа с времето. Ако не се открие и лекува навреме, това може да доведе до необратимо сърдечно увреждане. Това се отнася както за бикуспидната аортна клапа, така и за частичната или функционална бикуспидна аортна клапа. Кръвта, която протича през ненормалната бикуспидна аортна клапа, често е турбулентна и може да причини шум, който се чува със стетоскоп. С времето турбулентията може да увреди клапата, така че тя да се спуква, което позволява на кръвта да се стича обратно в сърцето (регургитация на аортата или недостатъчност). Ако обратно в сърцето се връща значително количество кръв, вместо да тече напред към кръвообращението

на организма, това ще доведе до сърдечна недостатъчност. Възрастта, наличието на инфекция или възпаление могат да доведат до втвърдяване на клапата, така че тя да не може да се отваря достатъчно широко, за да позволи на кръвта да премине през нея към организма. Това се нарича аортна стеноза и може да причини такива симптоми, като задух при леко усилие, болка в гърдите, палпитации или синкоп. Когато се знае, че е налице аномална структура на аортната клапа, това позволява пациентът да се следи от кардиолог, който е запознат със заболяванията на клапата, редовната оценка на клапната функция и ранните

## Фигура 2

Нормална и бикуспидна аортна клапа. Жизнено важно е да се знае състоянието на аортната клапа при жени и момичета със синдром на Търнър и поради това, че наличието на бикуспидна аортна клапа е тясно свързано с аномалии на аортата и риск от усложнения на аортата, като аневризма или дисекция. Вижте по-долу раздела „Аневризма или дилатация на аортата“.

Om [http://www.med.yale.edu/intmed/cardio/echo\\_atlas/entities/aortic\\_stenosis\\_bicuspid.html](http://www.med.yale.edu/intmed/cardio/echo_atlas/entities/aortic_stenosis_bicuspid.html).  
За допълнително обсъждане на проблемите, свързани с бикуспидна аортна клапа (BAV), придружени от чудесни илюстрации, вижте: [http://www.teamt.us/Bicuspid\\_Aortic\\_Valve.htm](http://www.teamt.us/Bicuspid_Aortic_Valve.htm)



интервенции с цел коригиране на проблемите, преди те да доведат до постоянно увреждане. Медицинската технология за коригиране на клапни дефекти се развива бързо и вероятно с времето все по-голям брой случаи ще могат да бъдат лекувани без необходимостта от отворена сърдечна операция. (Фигура 2)

### Аортна коарктация

Този дефект представлява свиване или стесняване на аортата, което възпрепятства движението на кръвта напред (Фигура 3а). Прекалено силното стесняване обикновено се открива рано поради високото кръвно налягане в горната част на тялото и ниското кръвно налягане и лошата циркулация на кръв в долната част на тялото. Ако не се коригира, тежката аортна коарктация причинява уголемяване на сърцето и евентуално сърдечна недостатъчност. Лечението обикновено включва хирургична резекция на стеснената част и повторно съединяване на нормалните аортни сегменти. Понякога се използва графт (тръбичка, направена от дакрон или подобен материал) за свързване на двата края на аортата или байпас на коарктацията.

Ако аортната коарктация е много тежка, може да се наложи да бъде коригирана по време на най-ранния период на детството и след това да бъде ревизирана един или повече пъти с растежа на детето. В изолирани случаи, не свързани със синдром на Търнър, се използва ендоваскуларна дилатация на стеснения регион на аортата чрез балонна ангиопластика, но този подход не е установен за момичетата със синдром на Търнър. Коригираната чрез хирургична интервенция коарктация трябва да се наблюдава чрез образно изследване, като ангиография с магнитен резонанс, през последващите години, защото понякога може да се

образува аневризма в местата на анастомоза. Освен това коарктацията често се свързва с други аномалии, като бикуспидна аортна клапа, което изисква редовно наблюдение от кардиолог.

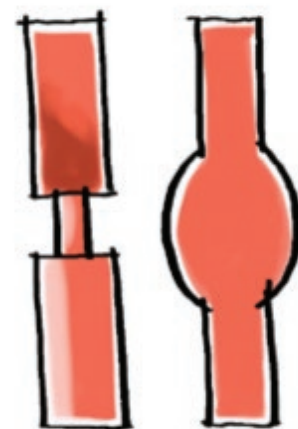
### Аневризма или дилатация на аортата

Аневризмата представлява приличаща на балон дилатация или разширение на артерия (Фигура 3б). Аневризмите могат да съществуват при раждане или да се развият през постнаталния период. Някои изглеждат поради присъща слабост на аортата или стената на аортата, например при синдром на Марфан (синдром, който често се усложнява от дилатация на аортата, както и от свързани с мускулите, скелета и очите проблеми). Това нарушение се причинява от мутация или заличаване на един от редицата гени, които имат значение за интегритета на стената на аортата.

Аортата изглежда нормална при раждане, но с израстването на дете със синдром на Марфан възходящата аорта прогресивно се разширява или дилатира, а стената прогресивно става по-тънка и по-слаба. Специфични лекарства, включващи бета-адренергични блокери (напр. метопролол) и по-новите ангиотензин-рецепторни блокери (напр. лозартан), са умерено ефективни за забавянето или дори спирането на дилатацията в някои

Фигура 3

Аортна коарктация и аневризма.



Коарктация

Аневризма

случаи. Въпреки това много от лицата със синдром на Марфан се подлагат на хирургична интервенция за корекция на аневризмата на аортата и предотвратяване на дисекцията (късване на аортната стена) или руптура.

Аневризма на аортата възниква и при някои пациенти с бicuspidна аортна клапа, това изглежда е особено вярно при синдром на Търнър. Затова е много важно да се знае състоянието на аортната клапа; ако то не е нормално, тогава трябва внимателно да се оцени диаметъра на възходящата аорта. Рутинната трансторакална ехокардиография често изпитва затруднения при изобразяването на торакалната аорта и не е подходяща за оценка само на диаметъра на „аортния корен“, представляващ най-долната част на аортата. Районът, който дилатира при пациенти с бicuspidна аортна клапа, е „възходящата аорта“ (Фигура 1), която се намира няколко сантиметра по-нагоре в гръдния кош и лесно се оценява чрез ЯМР. Детските кардиолози имат опит в тълкуването на размера на аортата спрямо размера на тялото на детето. Повечето обикновени кардиолози не отчитат този аспект, но той е изключително важен при възрастните с изключително нисък ръст, т.е. възрастни жени със синдром на Търнър и ръст под 152 сантиметра. Аортата е пропорционална на размера на тялото и лицата с нисък ръст обикновено имат малки аорти. „Нормалният диапазон“ за диаметрите на аортата произтича от проучването на мъже и жени със среден ръст, с комбиниран среден ръст от 170 сантиметра или около. Това, което се счита за нормален диаметър на аортата за тази група, може да представлява аневризма при някои с ръст 140 сантиметра. За да се отчетат разликите в размера на тялото при възрастни пациенти, ние разработихме индекс на размера на аортата, който

взема диаметъра на аортата в сантиметри (на нивото на пулмоналната артерия, определен с ЯМР на сърцето) и го дели на площта на телесната повърхност на лицето. Индексът на размера на аортата при контролните жени не е по-голям от 2,4 cm/m<sup>2</sup>; при около 10% от групата възрастни със синдром на Търнър е по-голям, а някои от тези лица имат значими усложнения, свързани с дисекцията. Поради това считаме, че индекс на размер на аортата >2,4 идентифицира пациенти с много голям риск от усложнения и необходимост от наблюдение отблизо, медицинско лечение и потенциална хирургична интервенция, ако диаметърът продължава да се увеличава. Лицата с индекс на размера на аортата >2 cm/m<sup>2</sup> също изискват наблюдение отблизо и потенциално медицинско лечение с ангиотензин 1-рецепторни блокери.

### *Лечение на дилатация на аортата при синдром на Търнър*

Най-доброто лечение за лица с дилатация или аневризма на аортата при синдром на Търнър понастоящем не е известно. Текущите проучвания изследват дали лекарствата от рода на метопролол и лозартан могат да са от помощ при това състояние, но резултатите все още не са известни. Пациентите със синдром на Марфан обикновено се повлияват добре от профилактична хирургична интервенция за замяна на тяхната аневризма на аортата с изкуствен графт за предотвратяване на дисекцията или руптура. Това не е опитвано при синдром на Търнър, защото не се знае каква степен на дилатация налага своевременна интервенция и дали корекцията с графт ще бъде също толкова успешна. Това е най-добрият съвет, който понастоящем можем да предложим на пациенти със синдром на Търнър и явни аномалии на аортата. За тези със:

- Бicuspidна аортна клапа, но нормални



гуаметри на аортата – проследяване на функцията на бicuspidната аортна клапа и гуаметрите на аортата на всеки 1–2 години, според Вашия кардиолог. Възрастните трябва да се проследяват в „Клиника за вродени сърдечни заболявания при възрастни“, където персоналът включва специалисти по вродени сърдечни заболявания и се предлагат също образователни програми за пациентите и подкрепа (списък на клиниките в САЩ може да бъде намерен на адрес [http://www.achaheart.org/for\\_members/clinicdirectory/index.php](http://www.achaheart.org/for_members/clinicdirectory/index.php)).

- Аортната клапа е нормална, но възходящата аорта е дилатирана, т.е. индексът на размера на аортата е  $>2 \text{ cm/m}^2$ . Необходим е строг контрол на кръвното налягане с целеви стойности 110/70 mmHg. Горещо препоръчвам ангиотензин-рецепторни блокери като първа линия на терапия, с добавка при нужда на блокери на калциевите канали. Препоръчвам също проследяване от кардиолог на всеки 6–12 месеца за оценка на стабилността на размерите на аортата. Ако се поддържа стабилност в продължение на години, тогава обсъдете честотата с Вашия кардиолог.
- Бicuspidна аортна клапа и дилатирана възходяща аорта – тези лица са с най-голям риск от потенциални аортни усложнения. Препоръките включват:

а) Обучение на пациента и семейството за признаците/симптомите на дисекация на аортата (болка в гърдите или гърба, усещане, че сте получили „удар“, студена пот) и нуждата от търсене на незабавна помощ в голям медицински център (дисекациите на аортата обикновено могат да бъдат коригирани по хирургичен път, ако се диагностицират в рамките на ~ 24 часа след възникването).

б) Носене на медальон/гривна с надпис „аневризма на аортата“ – това ще помогне на персонала на спешното отделение незабавно да проведе правилното изследване (ЯМР или КТ на аортата), за да постави правилната диагноза.

в) Редовно проследяване на сърцето на всеки 6–12 месеца или по-често, според нуждата, от специалист по вродени сърдечни заболявания.

г) Медицинско лечение с използване на ангиотензин-рецепторен блокер за защита на аортата и поддържане на стойности на кръвното налягане  $\sim 110/70$ .

Ако функцията на бicuspidната аортна клапа се влошават до степен, изискваща хирургична интервенция, обмислете едновременно коригиране на аортната аневризма.

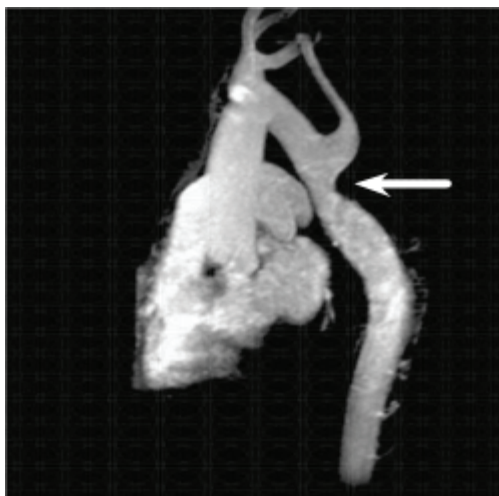
### *ЯМР на сърцето*

Изследването с ЯМР има много предимства пред ехокардиографията. Първо, то ясно визуализира цялата торакална аорта и всички големи съдове. Често то е абсолютно необходимо за разглеждане на цялата аортна арка, в която възходящата част е дилатирана спрямо останалата структура, и този изглед не може да се наблюдава при ехокардиография. Второ, възможно е да открие непознати аномалии на аортната арка и низходящата аорта (както при коарктацията, посочена на Фигура 4). Трето, около 15% от лицата със синдром на Търнър имат аномални пулмонални съдове, които могат да изискват хирургична интервенция и които рядко се откриват чрез ехокардиография. И на последно, но не по важност, място може да бъде видяна абсолютно ясно аортната клапа и нейният

отвор да бъде изследван за признаци на аномален кръвоток. Недостатъците на това изследване са, че е по-скъпо и изображението се получава по-бавно. Въпреки това е абсолютно необходимо извършването на такова изследване, за да знаете с какво си имате работа. Последващото проследяване, напр. на функцията на бicuspidна аортна клапа или диаметъра на аортата, може обикновено да се извършва чрез ехокардиограма. Компютърната томография на сърцето осигурява анатомична резолюция и детайли, подобни на ЯМР, но същевременно доставя значително количество радиация, затова се използва при спешни случаи или при пациенти, които не могат да бъдат изследвани с ЯМР.

#### Фигура 4

Умерена коарктация (бялата стрелка), открита чрез ЯМР с използване на гадолиний като контрастно вещество (МР ангиография или МРА). Тази жена има от много години тежка хипертония, но чрез ехокардиограма не е открита коарктацията, а кръвното налягане в краката ѝ никога не е било проверявано преди оценката ѝ в NIH.



#### *Разпространение на вродени сърдечни заболявания при синдром на Търнър*

В популацията на проучването на NIH 30% от около 400 участници имат аномална аортна клапа. Само половината от тези с бicuspidна аортна клапа имат също и дилатирана възходяща аорта. Сред тези с нормална аортна клапа, около 10% имат дилатирана аорта. От цялата група около 50% имат някаква сърдечносъдова аномалия, което ни кара да смятаме, че сърдечносъдовата система е „засегната“ от генния дефицит при синдром на Търнър. При останалите 50%, дори след цялостно изследване с образни средства за диагностика и преглед, няма доказателства за сърдечносъдови аномалии. Ние проследяваме цялата група в дългосрочен план, така че след 5-10 години ще имаме по-добра представа дали незасегнатите лица ще продължат нормалния си начин на развитие. Някои от случаите на дисекция на аортата при жени със синдром на Търнър посочват, че не е известно пациентът да е имал вродено сърдечно заболяване, и поради това се стига до заключението, че дисекция на аортата може да възникне при лице без вродено сърдечно заболяване. Това е грешно заключение, тъй като рутинната оценка на вродени сърдечни заболявания в много от публикуваните във времето случаи включва само физикален преглед, а при по-скорошните случаи – само трансторакална ехокардиография, извършена в общинско заведение (т.е. не в център, който е специализиран за вродени сърдечни заболявания). По наша преценка това не предоставя достатъчно информация и не изключва присъствието на вродено сърдечно заболяване. Изглежда вероятно, че рискът от сериозни усложнения на аортата засяга тези жени, които имат базова аномална анатомия на аортата. Всичките седем скорошни, добре

документирани случаи, с които съм запозната много добре, имаха явни, предварително съществуващи дефекти на аортата.

### Ограничения на активността

За лицата със синдром на Търнър, които имат вродено сърдечно заболяване, препоръчваме същите ограничения на активността, каквито се прилагат при синдром на Марфан. Здравословните за сърцето упражнения включват аеробни упражнения, които ускоряват изпомпването на сърцето и карат мускулите на тялото да работят балансирано. В същото време здравословните упражнения не трябва да пренатоварват скелетните структури, за да се избегнат наранявания и ускорено развитие на дегенеративни ставни заболявания и артрит, които преждевременно слагат край на здравословните упражнения. Затова родителите трябва да насърчават свободните игри, които стимулират физическата дейност, хобитата, които насърчават структурираните и проследяваните упражнения и колективните спортове за забавление, а не като съревнование. Всички видове танци са полезни и могат също така да помогнат за придобиването на социални умения и за самооценката. Плуването, бързото ходене, катеренето, карането на колело, голфът и тенисът като цяло също са достатъчно безопасни и полезни видове спорт.

Трябва да се избягват изискващите усилия дейности, които водят до високо интра-торакално налягане: вдигане на тежести, гимнастика, каране на ски, гмуркане и някои бойни изкуства. Също така трябва да не се поощряват занятията със спортове, в които има потенциал за сблъсъци, удари или силна конкуренция.

### Бременност

Бременността оказва голямо напрежение върху сърдечносъдовата система, което може да е много опасно за жени със синдром на Търнър. Случаите на дилатация на аортата определено се увеличават по време на бременност и в последните години се съобщава за голям брой случаи на катастрофална дисекция на аортата. Моето мнение е, че жените с известни сърдечносъдови дефекти не трябва да се опитват да забременяват, защото рискът от фатални или осакатяващи усложнения, които биха попречили на майката за отглеждането на бебето, е прекалено висок. Тези жени, които нямат явни вродени дефекти след цялостна оценка, в това число образно изследване на сърцето, въпреки всичко имат по-висок риск от хипертония, диабет и еклампсия, което показва, че трябва да мислят за бременност само след изключително внимателно отчитане на всички фактори и обсъждане с членовете на семейството.

## Благодарности

Тазя работа е изготвена с подкрепата на редовната изследователска програма на NICHD, NIH.

## Литература

1. Bondy CA. Aortic dissection in Turner syndrome. Current Opinion in Cardiology. 2008;23(6):519-526

ГЛАВА

12

# Високо кръвно налягане

KRISTIAN H. MORTENSEN  
(КРИСТИАН Х. МОРТЕНСЕН)

г-р  
катедра по медицина,  
университетска болница Орхус,  
Орхус, Дания



### *Високо кръвно налягане при синдром на Търнър*

**В**исоко кръвно налягане се наблюдава по-често при синдром на Търнър, отколкото при другите момичета и жени. Около 1 от 3 млади момичета и 1 от 2 възрастни жени със синдром на Търнър имат високо кръвно налягане, което изисква лечение (хипертония).

### *Граници за високо кръвно налягане*

Високото кръвно налягане се определя като повишение на измереното горно кръвно налягане (систолично кръвно налягане), на измереното долно кръвно налягане (диастолично кръвно налягане) или и на двете измервания на кръвното налягане (Фигура 1). Високо кръвно налягане може да се наблюдава през целия ден или в определени часове на нощта или сутринта. За да се елиминира рискът от неправилно лечение, класификацията на високо кръвно налягане често изисква повтарящи се измервания, за да се гарантира, че наблюдаваното повишение е реално, постоянно повишение.

Границата за високо кръвно налягане е 140/90 mm Hg, която е взета от проучвания на общата популация. Ако кръвното налягане е по-високо от това, препоръчва се медицинско лечение с цел предотвратяване на всякакви вредни последици от повишеното кръвно налягане. При сърдечносъдово заболяване (в това число дилатация на аортата), диабет или бъбречно заболяване се препоръчва предприемането на мерки за намаляване на кръвното налягане под 140/90 mm Hg. Наличието на сърдечносъдови рискови фактори, като тютюнопушене, високи нива на холестерол или анамнеза за сърдечносъдово заболяване също може да

оправдават лечение за постигане на нива под 140/90 mm Hg.

### *Причината за високо кръвно налягане*

Причината за високо кръвно налягане при синдром на Търнър е неизвестна. Въпреки това се смята, че това високо кръвно налягане се предизвиква от същите фактори, като тези, които причиняват високо кръвно налягане в общата популация, когато липсва специфичен фактор за него (есенциална или първична хипертония). Ако разглеждаме хората като цяло, независимо дали те имат синдром на Търнър, или не, то този вид присъства при девет от десет души с високо кръвно налягане.

По-редкият вид, при който високото кръвно налягане се дължи на други заболявания (вторична хипертония), не е разпространен при синдром на Търнър. Специфичните причини в този случай могат да са бъбречно заболяване, хормонални нарушения или тумори. Независимо от това, има едно заболяване, което вероятно предизвиква високо кръвно налягане, и което се наблюдава по-често при синдром на Търнър, и това е стеснението на аортата (коарктация). Това заболяване на аортата увеличава риска от високо кръвно налягане, но причинно-следственият механизъм понастоящем е неизвестен.

Липсват точни знания за механизма, който отключва високото кръвно налягане при синдром на Търнър. Въпреки че отключващият фактор за високото кръвно налягане при синдром на Търнър понастоящем не е известен, той коренно се различава от сходното заболяване при другите момичета и жени. Това е така не само защото високото

кръвно налягане възниква по-често, но и защото се появява при значително по-млада група хора, отколкото в общата популация. Освен това повишено кръвно налягане възниква по-често при долното кръвно налягане (диастолна хипертония) при синдром на Търнър. В допълнение към това, способността на кръвното налягане да варира през нощта и деня е намалена при синдром на Търнър. Това би могло да се дължи на променената функция на вегетативната нервна система, която регулира несъзнателните процеси в организма, като сърдечния ритъм и храносмилането. По подобен начин се предполага, че нарушенията на функцията на тази нервна система причинява по-висок среден пулс при синдром на Търнър. По-високият среден пулс и влошената способност за спонтанно намаляване на кръвното налягане през нощта крият висок риск от сърдечносъдово заболяване.

### *Видове високо кръвно налягане*

Има две различни форми на високо кръвно налягане:

- *Доброкачествена хипертония.* Най-често срещаният вид, който също се наблюдава по-често при синдром на Търнър, с умерено повишение на кръвното налягане. Тя обикновено се развива бавно. Това кръвно налягане е свързано с риск от усложнения, които се увеличават с изминаващите месеци и години. Кръвното налягане трябва да бъде намалено до нормално ниво в рамките на няколко седмици, за да се избегнат вредни ефекти. Този вид високо кръвно налягане предимно е незабележимо, но понякога може да са налице неспецифични симптоми като умора или замайване. В случай на дълготрайно, нелекувано високо кръвно налягане могат да се появят симптоми като резултат на вредните ефекти върху сърцето и кръвообращението.

## Фигура 1

За кръвното налягане.

## Кръвно налягане

Когато лявата половина на сърцето се свива, наситената с кислород кръв се изтласква навън, в кръвообращението. При това се генерира налягане, което вкарва кръвта през артериите в тъканите на тялото. Това налягане варира по време на сърдечния цикъл. Налягането е най-високо веднага след като сърцето е изпомпило кръвта в кръвообращението (усещано в артериите като пулс) и най-ниско, когато сърцето се пълни отново с кръв, когато кръвта се влива в лявата камера на сърцето от белодробното кръвообращение.

Всеки човек има кръвно налягане. То се определя с помощта на най-високото налягане (сistolно налягане) и най-ниското налягане (диастолно налягане). Най-високото налягане е пикът в развитието на налягането, когато кръвта се изтласква в организма, а най-ниското налягане, когато сърцето се пълни с кръв. Кръвното налягане се изписва като съотношение на най-високото и най-ниското налягане и се изразява в милиметри живачен стълб, например 120/80 mm Hg.

Най-важните фактори, допринасящи за кръвното налягане, са силата, с която сърдечният мускул се съкращава, и съпротивлението на кръвоносните съдове към транспортирането на кръвта от сърцето и в тялото към органите.

## Измерване на кръвно налягане

Кръвното налягане се измерва в горната част на ръката с помощта на надуваем маншет за кръвно налягане. Това позволява измерване както на високото налягане (*систолично кръвно налягане*), така и на ниското налягане (*диастолично кръвно налягане*). Понякога кръвното налягане в двете ръце е различно, но това е нормално. Ако разликата е голяма, трябва да се обмисли наличие на стесняване на аортата (*коарктация*). Поради естествените малки разлики първоначалното измерване на кръвното налягане се прави и на двете ръце. След това винаги се използва ръката, в която е измерена най-високата стойност.

Някои обстоятелства могат да окажат влияние на кръвното налягане (стрес, кофеин, позиция на тялото, измерващо устройство, др.). Затова е важно измерването да се извършва в правилната позиция и, в случай на съмнение, няколко пъти. Възможно е да се затруднявате да измервате правилно кръвното налягане, затова се препоръчва квалифициран медицински персонал да прави измервания на редовни интервали.

Измерването на кръвното налягане може да се извършва чрез различни методи:

- В лекарски кабинет, където лекарят или медицинската сестра правят измерванията в седнала позиция с изправен гръб, след кратка почивка. Тези измервания могат да посочат нивото на кръвното налягане, но не винаги могат със сигурност да потвърдят подозирано високо кръвно налягане. Следователно поставянето на диагноза за високо кръвно налягане често ще изисква повтарящи се измервания на повишеното кръвно налягане по време на различни консултации. В някои случаи обаче кръвното налягане ще е повишено до такава степен, че повтарящите се измервания са излишни.

- Измерване на кръвното налягане у дома, където пациентът сам го измерва през деня. Този метод широко се използва за установяване на високо кръвно налягане. Въпреки това той не се използва в никое от проучванията, които изследват ефектите на лечение за понижаване на кръвното налягане. Това затруднява използването му за наблюдение на ефектите от лечението. Друг недостатък на този метод е, че за него не са определени точни нива на повишено кръвно налягане и той само информира за стойностите на налягането през деня.

- Амбулаторно измерване на кръвното налягане, когато кръвното налягане се измерва и записва автоматично от преносим малък компютър, носен като колан или в малка чантичка на врата. Този метод измерва както дневното, така и нощното кръвно налягане. Той се счита за оптималният по отношение на диагностицирането и наблюдението на ефектите на лечението за понижаване на кръвното налягане. Също така, повечето проучвания на ефектите на лечението за понижаване на кръвното налягане използват този метод, за да се свърже ежедневната клинична практика с наблюдаваните в изследването резултати. Поради това той се смята за метод на пръв избор за измерване на кръвното налягане.



- *Злокачествена хипертония.* Това е по-рядко срещаната форма. Тя е по-прогресираща и се проявява като изключително високо кръвно налягане. Кръвното налягане трябва да се намалява, когато пациентът е хоспитализиран, защото повишаването в кратък срок може да доведе до постоянно увреждане. Тази много сериозна хипертония може да се проявява като главоболие, сънливост, обърканост, изтръпване на ръцете или краката, кървене от носа, или тежък задух.

### *Рисковете при високо кръвно налягане*

Кръвното налягане трябва редовно да се проверява, тъй като нормалното кръвно налягане може с времето да се повиши. Ако е диагностицирано високо кръвно налягане, необходимо е да се съсредоточи вниманието върху ефективно му понижаване до нормално ниво, тъй като нелекуваното кръвно налягане претоварва кръвообращението и сърцето. А при синдром на Търнър е особено важно да се предотврати развитието на сърдечносъдови заболявания, защото те често възникват в по-млада от нормалната възраст.

При синдром на Търнър високото кръвно налягане играе основна роля за увеличения риск от:

- Дилатация на аортата с риск от руптура
- Кръвни съсиреци или хеморагия в мозъка
- Кръвни съсиреци в сърцето
- Стрес върху функцията за изпомпване на сърцето.

Същевременно високото кръвно налягане увеличава риска от:

- Бъбречно заболяване

- Атеросклероза на кръвоносната система (втвърдяване на артериите)
- Очни заболявания.

Времето за развитието на тези усложнения често се разтегля с години. Важно е обаче да се предприемат профилактични мерки преди високото кръвно налягане да доведе до увреждане в резултат на дългогодишни вредни ефекти върху сърцето и кръвообращението (Фигура 2). Уврежданията на очите, бъбреците, кръвоносните съдове и сърцето често са необратими. Късното лечение може да ограничи по-нататъшното прогресиране, но увреждащите ефекти от нелекуваното дълго време високо кръвно налягане често не изчезват и следователно представляват бъдещ риск за поява на симптоми за заболяване. Въпреки че високото кръвно налягане често няма симптоми, увреждащите ефекти могат да са изключително важни за качеството и продължителността на живота. Затова е важно кръвното налягане да се измерва редовно, за да може да се започне лечение преди появата на усложнения.

### *Мерки за борба с високото кръвно налягане*

Определени фактори увеличават риска от високо кръвно налягане. Те включват фамилна обремененост за високо кръвно налягане, затлъстяване, тютюнопушене, злоупотреба с алкохол, прием на богата на мазнини и сол храна, липса на физически упражнения, диабет, бъбречно заболяване и прием на някои лекарства. Следователно всеки човек може да способства за понижаване на собственото си кръвно налягане чрез:

- Отказ от пушене
- Отслабване
- Физически упражнения

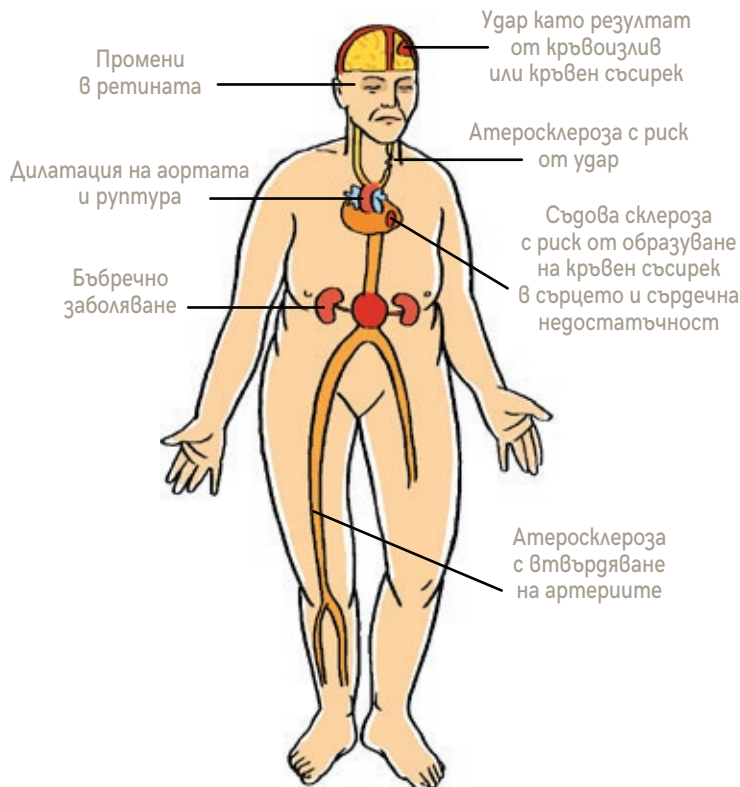
- Намаляване на консумацията на алкохол
- Здравословно хранене (с ниско съдържание на сол и мазнини).

В повечето случаи ще се налага към личните усилия да се добави и лечение за понижаване на кръвното налягане. Има различни видове лекарства за понижаване на кръвното налягане. Те са: 1) ACE инхибитори и ангиотензин-рецепторни блокери, 2) бета-блокери, 3) диуретици, 4) блокери на калциевите канали и 5) други, по-рядко използвани. Като цяло тези групи имат сравнима ефикасност по отношение на понижаването на кръвното налягане, но техният механизъм на действие е различен. Поради това страничните ефекти са различни,

тъй като имат ефекти, различаващи се от директните ефекти за понижаване на кръвното налягане. Необходимо е да се избере индивидуално лечение, отчитайки възрастта, другите заболявания или другите приемани лекарства.

Често е необходимо повече от едно лекарство за достатъчното понижаване на кръвното налягане, за да се намали ефективно риска от усложнения, свързани с високото кръвно налягане. Високото кръвно налягане често е доживотен феномен. Поради това лекуването и понижаването до оптимално ниво високо кръвно налягане се тълкува като признак за ефективно лечение, а не за признак на

Фигура 2



изчезване на заболяването. Нивото, до което трябва да бъде понижено кръвното налягане, е индивидуално и включва оценка на увреждане, причинено от високото кръвно налягане, и други фактори, като дилатация на аортата, сърдечно заболяване или бъбречно заболяване. Затова няма точни граници, до които кръвното налягане трябва да бъде понижено, на прекалено рязкото понижаване най-често се проявява под формата на замаяване и умора. Лечението трябва да стане по-малко интензивно чрез намаляване на дозата или броя на лекарствата.

Няма проучвания за оптималното лечение за понижаване на кръвното налягане при синдром на Търнър. Поради това и четирите вида лечение могат да се смятат за еднакво добри. Едно проучване обаче показва, че лекарство, принадлежащо към групата на бета-блокери, е особено ефективно за предотвратяване на дилатация на аортата. Последните изследвания пък показват, че ангиотензин-рецепторните блокери могат да са по-добри за предотвратяване на руптура на аортата. Поради това за лечение на хипертония при синдром на Търнър често се препоръчва някое от тези лекарства, особено ако е налице дилатация на аортата. Надяваме се, че в близко бъдеще ще станат известни нови факти за оптималното лечение при синдром на Търнър.

### *Проверки на кръвното налягане*

Рискът от развитие на високо кръвно налягане означава, че то трябва да се проверява не само при диагностицирането на синдром на Търнър, но и след това, редовно. Това ще предотврати появата на вредни ефекти от незабелязано и нелекувано високо кръвно налягане.

Важно е редовното проследяване да продължи, дори ако кръвното налягане се контролира добре. То може да се повиши с времето, независимо от лечението. Освен проверка на кръвното налягане тези проследявания трябва да оценяват и наличието на някакви увреждания, причинени от високо кръвно налягане (Фигура 2). Те трябва да се планират заедно с лекуващия лекар и могат да включват кръвни изследвания, електрокардиограми, изследвания на урина, сканирания на сърцето, преглед на очите и други изследвания. Проследяванията освен това трябва да обръщат внимание и на други рискови фактори за сърдечносъдови заболявания, като нивата на холестерол и тютюнопушенето.

## Допълнителна литература

Blood pressure and Turner syndrome. Nathwani NC et al. Clinical Endocrinology 2000. *(Проучване на кръвното налягане при момичета и млади жени със синдром на Търнър)*

Cardiac malformations and hypertension, but not metabolic risk factors, are common in Turner syndrome. Landin-Wilhelmsen K et al. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2001. *(Проучване на кръвното налягане при възрастни със синдром на Търнър)*

Nocturnal hypertension and impaired sympathovagal tone in Turner syndrome. Gravholt CH et al. Journal of Hypertension, 2006. *(Проучване на кръвното налягане и вегетативната*

*нервна система при възрастни със синдром на Търнър)*

Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group. Bondy CA et al. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2007. *(Указания за справяне с различните аспекти на здравето и заболяването при синдром на Търнър)*

2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *(Указания за лечение и наблюдение на хипертония в общата популация)*

Mancia G et al. Journal of Hypertension, 2007. *(Указания за справяне с високо кръвно налягане в общата популация)*

ГЛАВА

13

# Заболявания на щитовидната жлеза при синдром на Търнър

KERSTIN LANDIN-WILHELMSEN  
(КЕРСТИН ЛАНДИН-ВИЛХЕЛМСОН)

д-р, д.м., професор  
отделение по ендокринология,  
катедра по Вътрешни болести,  
университетска болница Sahlgrenska,  
Готенбург, Швеция



# Щитовидна жлеза

## Основни понятия за щитовидната жлеза

**Щ**итовидната жлеза е разположена в предната част на врата (Фигура 1) и произвежда хормони, които регулират метаболизма на организма. Всички клетки се влияят от тези хормони. Щитовидната жлеза би могла да се сравни с термостат по отношение на температурата, движението на червата, сърдечната, бъбречната, чернодробната и нервната функция. Действието на хормоните на щитовидната жлеза на най-прост език се нарича „метаболизъм“. Имената на хормоните са тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3). Щитовидната жлеза е под влиянието на тиреоид-стимулиращия хормон (TSH), който се произвежда от хипофизната жлеза. Хипофизната жлеза е разположена под мозъка и произвежда няколко различни хормони (Фигура 2).

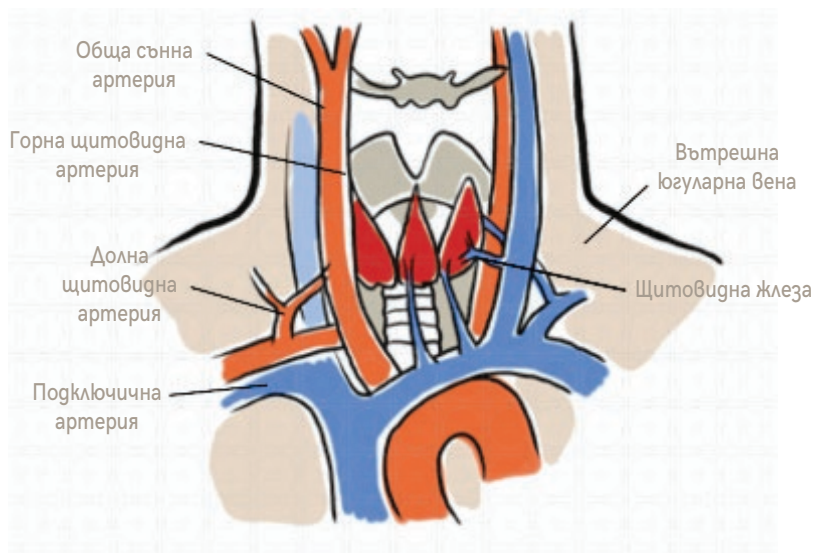
Регулирането на тиреоидните хормони се базира на система за обратна връзка, така че когато концентрацията на Т4 се повишава, TSH се понижава, за да потисне както производството, така и освобождаването на още Т4 от щитовидната жлеза. Това се нарича система за негативна обратна връзка и подобни системи регулират повечето от другите хормони в организма (Фигура 3).

Когато щитовидната жлеза не произвежда достатъчно количество Т4, TSH се повишава, за да ръководи производството на Т4. Ако щитовидната жлеза не може да произвежда достатъчно Т4, се развива хипотиреоидизъм. Това състояние се нарича още микседем или хипотиреоидизъм, или „забавен метаболизъм“ (Фигура 4). И обратното, когато Т4 се повишава, TSH се понижава до почти неоткриваеми нива и стимулирането на TSH от хипофизата на практика спира. Въпреки това често щитовидната жлеза става независима и произвежда много високи нива на Т4 и Т3. Това се нарича хипертиреоидизъм или на прост език „ускорен метаболизъм“.

Т4 и Т3 се пренасят в кръвта, свързват се с протеини и проявяват ефектите си след свързване с рецепторите на целевите клетки в организма. Понякога щитовидната жлеза започва да расте, когато TSH се опитва

Фигура 1

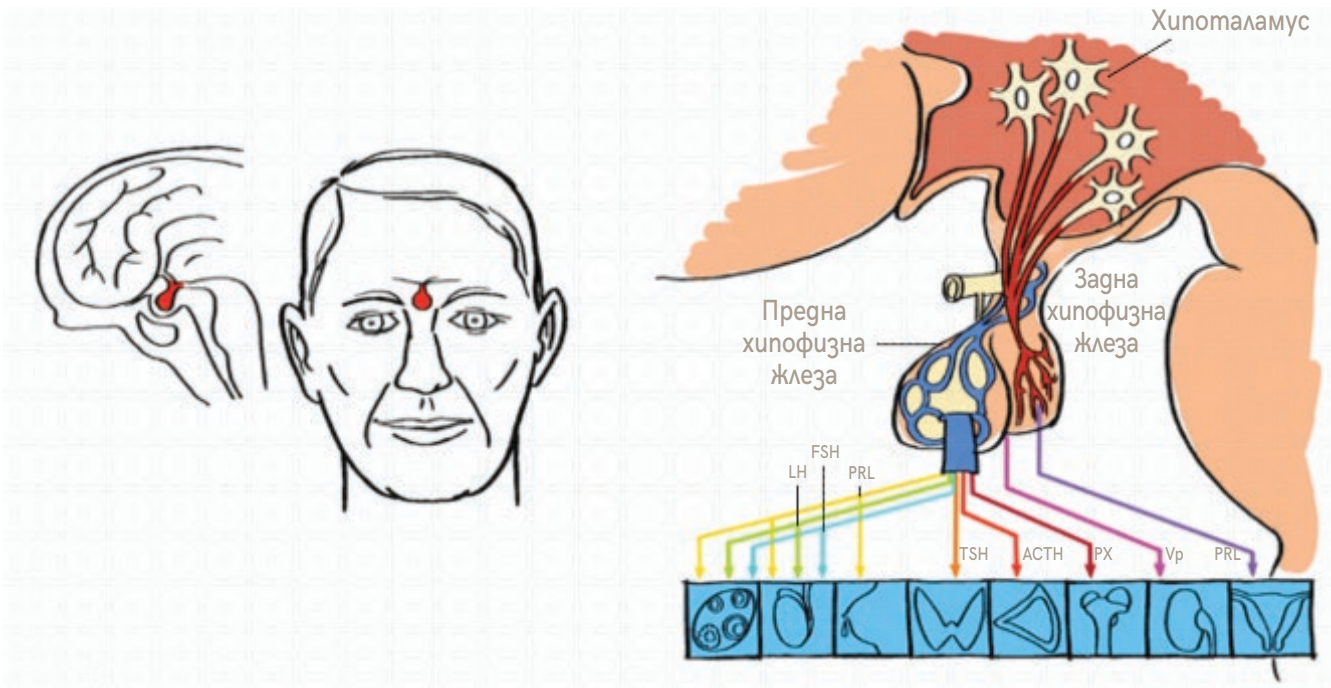
Разположение на щитовидната жлеза (в червено) под ларинкса, в предната част на врата, заобиколена от големите съдове.





## Фигура 2

Разположение на хипофизната жлеза и нейните регулиращи хормони. От публикацията: Acromegaly, Editor A Harris, Sandoz Pharma Ltd, Basle 1991.



да увеличи производството на хормона T4 (хипотиреозизъм) или когато T4 самостоятелно се повишава (хипертиреозизъм) и се развива гуша (уголемяване на щитовидната жлеза). Важно е да се подчертае, че гуша може да е налице както при хипо-, така и при хипертиреозизъм, както и при напълно нормална функция на щитовидната жлеза.

### *Първичен хипотиреозизъм/ микседем/„забавен метаболизъм“*

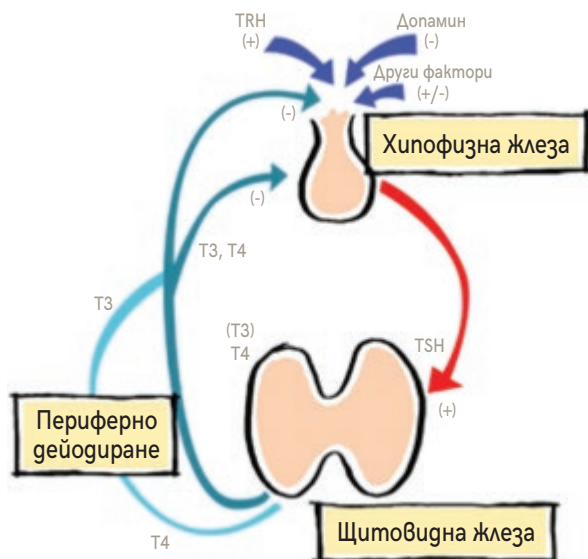
Първичният хипотиреозизъм е най-честото заболяване на щитовидната жлеза при общата популация, което засяга около

2-5%, предимно жените (4/1 жени/мъже) (1). Това заболяване често се открива при няколко членове на едно и също семейство в резултат на автосоматичен генетичен дефект (2). Патогенезата може да е вродена или дължаща се на тежък дефицит на йод, автоимунно заболяване, хирургична ексцизия, лечение с радиоактивен йод, външна радиация, лекарства от рода на литий (използван за депресия) и амиодарон (използван за сърдечни заболявания), както и на други заболявания. Тиреоидната пероксидаза (ТРО) на повърхността на клетките катализира производството на T4 и T3, (Фигура 5). Йодът е важен за производството на T4 и T3,



**Фигура 3**

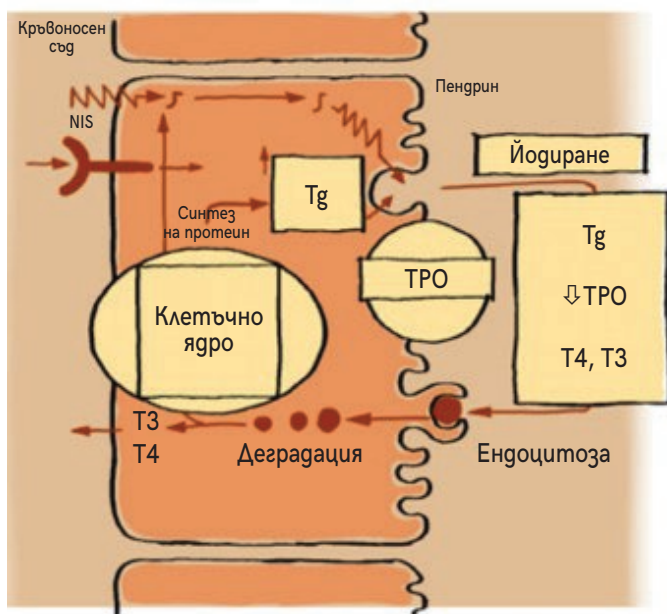
Регулиране на обратната връзка на тиреоидните hormони от хипофизата към щитовидната жлеза. TSH: тиреоид-стимулиращ гормон, TRH: тиреоид-освобождаващ гормон.


**Фигура 4**

Илюстрация на жена, развиваща хипотиреоидизъм. От публикацията: Ord, WM. On myxoedema, a term proposed to be applied to an essential condition in the "cretinoid" affections occasionally observed in middle-aged women. Medico-Chirurgical Trans 1878. 57-61


**Фигура 5**

Регулирането на тиреоидните hormони в тиреоидната клетка. Tg: тиреоглобулин, ТРО: тиреоидна пероксидаза.



но прекалено високите дози йод могат също да причинят проблеми – вижте по-нататък подробности за това.

Най-често срещаната форма на хипотиреоидизъм е аутоимунният тиреоидит (болест на Хашимото). Той често започва с мъхливо възпаление на щитовидната жлеза, което изобщо не се забелязва от пациента. С времето клетките, произвеждащи T4, се разрушават и се развиват антитела срещу ТРО. Нивото на антителата срещу ТРО (референтна стойност <100 kU/l) се използва за диагностициране на хипотиреоидизъм и подкрепя показанието за започване на заместване с тироксин на приемлив ранен етап на понижен свободен T4 и леко повишен TSH, което често се нарича субклиничен хипотиреоидизъм. Когато нивото на антителата срещу ТРО е повишено, обикновено заместването е доживотно.

Протеините, пренасящи T4 и T3, тиреоид-свързващите глобулини (TBG), могат да се повлияят от други заболявания или лекарства. Чернодробните и бъбречните заболявания могат да доведат до намалени нива на протеините и, следователно, до ниски нива на тиреоидните хормони. Антиепилептичните лекарства водят до понижаване на нивата на свободен T4 по този начин. По време на бременност TBG се увеличават. Същият феномен се наблюдава при естроген-заместваща терапия (ХЗТ) и прием на контрацептивни таблетки. Заместваща доза тироксин обикновено трябва да се увеличи по време на бременност и ХЗТ. Тиреоидните хормони и TSH могат да се повлияят и от не свързана с щитовидната жлеза заболяване с първоначално понижаване на всички хормони и последващото им повишаване, в зависимост от тежестта на заболяването.

### *Хипертиреоидизъм*

Самостоятелното увеличение на тиреоидната функция поради локализирана област, наричана токсичен аденом, или хиперфункция на цялата щитовидна жлеза води до аномално високи концентрации на T4 и T3. Това се нарича хипертиреоидизъм, тиреотоксикоза или болест на Грейвс. Заболяването често произвежда антитела на имуноглобулините срещу рецептора на TSH, които се откриват в кръвообращението, така наречените антитела на тиреоидния рецептор (TRAb) (хипертиреоидизъм може да се появи и след прекалено заместване с тироксин и прием на йод съдържащи лекарства като амиодарон (използван за различни сърдечни заболявания). Състояния, наречени субостър или остър тиреоидит, могат да възникнат след раждане, тогава хипотиреоидизъм може да се развие след няколко месеца. Антителата срещу TRAb и ТРО могат да са повишени едновременно. Хипертиреоидизъм може да се появи както при млади, така и при хора в старческа възраст. Честота на разпространение е 1% в популацията, като се среща по-често при жени (10/1 жени/мъже).

### *Симптоми на хипотиреоидизъм*

Хипотиреоидизмът по време на феталното развитие може да доведе до кретенизъм с необратимо умствено и физическо забавяне на развитието. Това се дължи на липсата на йод или тироксин по време на феталното развитие. При младежи и възрастни хипотиреоидизмът често има неясни симптоми с необяснима умора, която може да накара човека да се обърне към лекар (Фигура 4). Обикновено симптомите могат да се увеличават постепенно в продължението на много години, затова хипотиреоидизмът често

се диагностицира при рутинна проверка на тиреоидните хормони, без задължително да се има предвид тази диагноза. Пациентите някак свикват с намалената функция на щитовидната жлеза, вероятно защото тя намалява много бавно. При някои пациенти се наблюдават суха кожа, суха коса, запек, усещане за втрисане, увеличаване на телесното телло, намалена инициативност и спад на настроението, депресия и гр., всички в различна степен; симптомите са обратими при подходящо лечение (Фигура 6). Нелекуваният хипотиреоидизъм може да доведе до повишаване на серумния холестерол, който намалява при подходяща заместване с тироксин. По-бързо прогресиране на хипотиреоидизма може да се развие след субостър тиреоидит, главно след раждане. Пациентът с тиреоидит може да има симптоми като отекла и болезнена щитовидна жлеза и затруднения при преглъщане в продължение на няколко седмици, както и грипоподобни симптоми.

*Симптоми при хипертиреоидизъм*

Диагнозата за ускорен тиреоиден метаболизъм обикновено е лесна

за откриване. Пациентите усещат топлина, могат да имат палпитации, тахикардия, загуба на телесно телло, нарушения на съня, повишена активност като цяло, водеща до умора. Може да се развие гуша и изпъкване на очите. Това са признаци за болест на Грейвс' с офталмопатия като изпъкване, зачервени и раздразнени очи, вижте фигура 6 по-долу.

Фигура 6

Някои примери за симптоми на хипо- и хипертиреоидизъм, без да са подредени по честота.

Хипотиреоидизъм	Хипертиреоидизъм
Умора	Увеличена активност
Усещане за втрисане	Усещане за топлина
Наддаване на телло	Загуба на телло
Обстипация	Диария
Депресия, потиснато настроение, нарушения на паметта и концентрацията	Раздразнителност, агресия, нарушения на концентрацията
Мускулна слабост, скованост	Мускулна слабост, остеопороза
Брадикардия, слаб пулс	Тахикардия, палпитации
Суха коса и кожа	Загуба на коса, тънки нокти
Оток около очите	Екзофталм, червени и раздразнени очи
Гуша	Гуша
Повишен серумен холестерол	Понижен серумен холестерол
Понижена кръвна захар	Повишена кръвна захар

# Синдром на Търнър

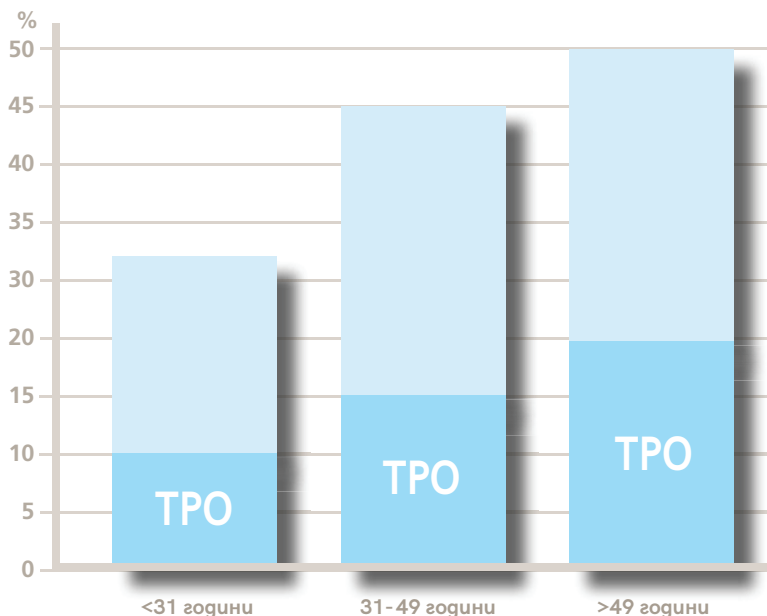
## Тиреоидни заболявания при синдром на Търнър

Хипотиреоидизмът от аутоимунен произход е най-честото ендокринно заболяване, освен яйчниковата недостатъчност, при жени със синдром на Търнър. От всички жени със синдром на Търнър 20-50% имат това заболяване, като то се появява също и през детството (3-9). Диагнозата хипотиреоидизъм е поставена на възраст 7 години в едно проучване (8) и 50% от случаите са на възраст под 18 години в друго (5), докато

броят на нови случаи на хипотиреоидизъм се увеличава в продължение на целия зрял живот в групата на възрастни със синдром на Търнър, като годишното увеличение е 3% (9-10) (Фигура 7). Вероятно ХЗТ не оказва влияние върху развитието на хипотиреоидизъм, тъй като естроген не се дава на малки деца (8), и ХЗТ е стабилна и непроменена по време на зрелостта при жени със синдром на Търнър (10). Хипотиреоидизмът обикновено е с аутоимунен произход и 40-50% жените със синдром на Търнър и това заболяване имат повишени нива на ТРО (4; 9-11) (Фигура 7). Въпреки това, както и при другите хора, не всички момичета и жени със синдром на Търнър развиват повишени нива на ТРО, макар че развиват хипотиреоидизъм (8-10).

Фигура 7

Случаи на хипотиреоидизъм при жени със синдром на Търнър <31 години, 31-49 години и >49 години (n=171). Процентът на жени със синдром на Търнър с повишен титър на антитяло на тиреоидна пероксидаза (ТРО) е посочен във всяка лента (10).



При деца с хипотиреоидизъм трябва да се провери кариотипа и да се подозира вероятно наличие на синдром на Търнър, ако са налице нисък ръст, нарушение на слуха и/или сърдечни аномалии. При възрастни трябва да се подозира наличие на синдром на Търнър, ако се развие хипотиреоидизъм при жени с вторична аменорея или преждевременна яйчникова недостатъчност, особено ако са налице още признаци на синдрома на Търнър (12-13).

Хипотиреоидизмът също така е едно от най-разпространените хормонални нарушения при жените от общата популация, който засяга 2-5% от израсналата популация, което сочи връзка с Х-хромозомата само по себе си (1). Положителната фамилна анамнеза увеличава риска от хипотиреоидизъм при жените (2). Wilson et al. Открива повишени нива

на ТРО както при пациенти със синдром на Търнър, така и при техните майки (11). Въпреки това положителна фамилна анамнеза не е установена в едно шведско проучване при възрастни със синдром на Търнър (9).

Предполага се, че има причинно-следствена връзка между аномалиите на X-хромозомата, особено при жени с изохромозома X, и риска от аутоимунен хипотиреоидизъм (4; 7; 11; 14). Момичетата със синдром на Търнър и подгребва 45,X/46,XX не се различават от момичетата в контролната група (4). Други автори не намират разлика между преобладаването на хипотиреоидизъм при жени със синдром на Търнър и подгребва 45,X и 45,X/46,XX съответно, които са анализирани с конвенционален хромозомен анализ и чрез флуоресцентна хибридизация In Situ (FISH), която е по-съвременен начин за изследване на хромозомите (5; 7; 9). Нито растежният хормон, нито ХЗТ влияят върху появата на хипотиреоидизъм (4-5).

В едно проучване повишени нива на ТРО имат 30% от всички жени със синдром на Търнър в сравнение със 7% в женската популация (15) и 37% от тези със синдром на Търнър и хипотиреоидизъм (9). След 5-годишно проследяване още 15% развиват хипотиреоидизъм, което в годишен план означава, че случаите са 3%. От всичките тях, при 45% хипотиреоидизъм се е появил средно на възраст 38 години. При жените със синдром на Търнър над 50 години 50% имат хипотиреоидизъм (10) (Фигура 7). Следователно почти всяка жена със синдром на Търнър вероятно ще развие хипотиреоидизъм, а тези с повишени нива на ТРО са в по-голям риск.

### *Хипотиреоидизъм и други аутоимунни и метаболитни заболявания при синдром на Търнър*

Като цяло аутоимунните заболявания се срещат по-често при жените, отколкото при мъжете. Аутоимунният хипотиреоидизъм обикновено е свързан с други аутоимунни състояния, като дефицит на витамин В12 поради злокачествена анемия, цъолиакия (алергия към глутен), диабет тип I, първична адренална недостатъчност (наричана болест на Адисън, която представлява невъзможност за производство на кортизол) и алопеция (оплешивяване, което може да е частично или цялостно).

Почти всички тези състояния имат аутоантитела към техните клетъчни рецептори или ензими. Някои от най-разпространените връзки между хормоналните и метаболитните аномалии при синдром на Търнър са изброени на фигура 8. Фината моторна функция е по-слаба при жени със синдром на Търнър и хипотиреоидизъм, отколкото при тези без него (16). Захарният диабет при синдром на Търнър предимно е от тип II и вероятно хипотиреоидизмът може да

#### Фигура 8

Метаболитни и други хормонални нарушения, които могат да бъдат свързани с хипотиреоидизъм при синдром на Търнър.

### Хипотиреоидизъм, свързан с други отклонения при синдром на Търнър

Затлъстяване

Разпределение на коремни мазнини

Нарушена фина моторна функция

Дефицит на витамин В12

Цъолиакия

Захарен диабет

Повишени чернодробни ензими

Повишени липиди в кръвта



доведе до увеличаване на телесното тегло, като по този начин способства за появата на диабет.

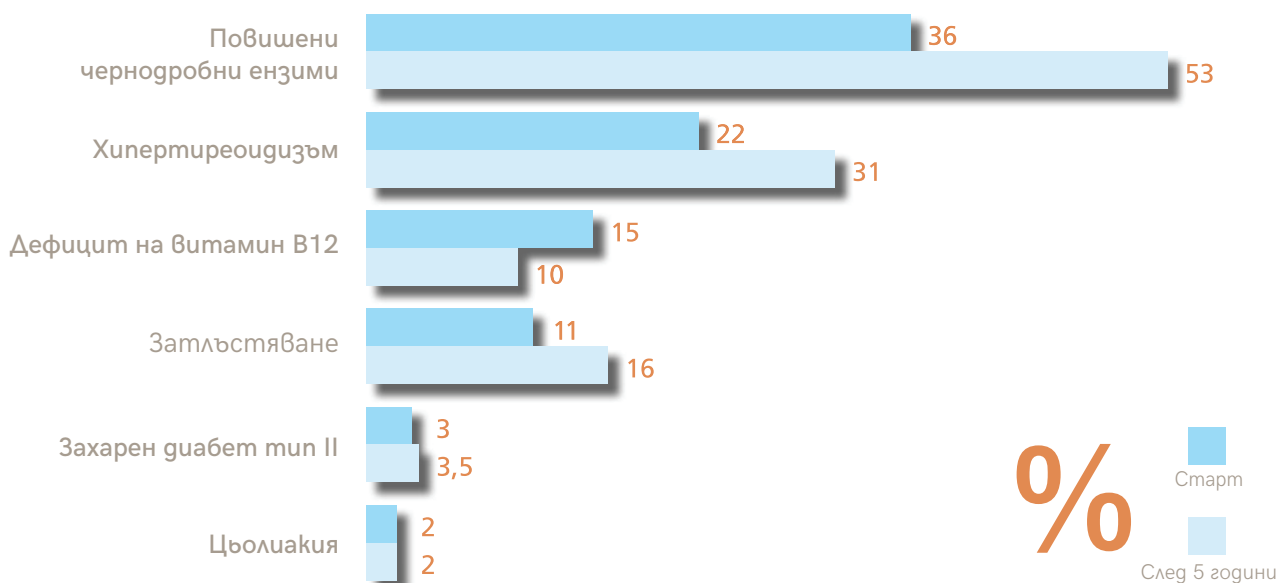
В шведската група жени със синдром на Търнър има положителна корелация между TSH и чернодробните ензими, които, на свой ред, са положителни и независимо корелират със серумния холестерол. Почти половината жени от шведската популация със синдром на Търнър развиват патологични чернодробни ензими, както и хипотиреозидизъм, по време на 5-годишен период на проследяване (17) (Фигура 9).

### Грижи и лечение на хипотиреозидизъм при синдром на Търнър

Ние от шведската академия за синдром на Търнър от 1993 година сме изготвили национални указания за грижи и лечение на деца и възрастни със синдром на Търнър. Съществува специален график за най-разпространените изследвания при синдром на Търнър (Фигура 10). Тези препоръки са сходни с международните указания, одобрени от групата за консенсусно проучване на синдрома на Търнър по време на срещата Turner Consensus 2006 (10; 18). Както се вижда от фигура 10, хормоните на щитовидната жлеза се проверяват ежегодно след прехода от детската клиника. Много от случаите на хипотиреозидизъм са субклинични, с TSH 2–4 mU/l, но заместваща терапия се започва рано, за да се избегне по-нататъшно наддаване на тегло

Фигура 9

Случаи, по реда на честотата, на различни хормонални и метаболитни отклонения при жени със синдром на Търнър в Швеция по време на 5-годишно проследяване.



и да се смекчи риска от развитието на фактори, включени в метаболитния синдром (Фигура 8). Не е ясно дали ще се развият повишени нива на чернодробни ензими в резултат на нелекуван хипотиреозизъм, но това не може да се изключи, тъй като корелацията между чернодробните ензими и TSH е положителна (17). Освен това повишените чернодробни ензими корелират със серумния холестероол независимо от другите фактори. Патогенезата би могла да е неалкохолва чернодробна стеатоза, която се нарича също „инфилтрация на омазнен черен гроб“.

ХЗТ днес се използва при >90% от жените със синдром на Търнър, след започването на пубертета и по-нататък. Естрогенът и пероралните контрацептиви повишават





TBG и количеството на откриваемия свободен Т4. Това може да обясни защо много жени със синдром на Търнър имат повишен TSH, но често поддържат нормални концентрации на свободен Т4.

Лечение на хипотиреозизъм при синдром на Търнър

Дозите на заместващия тироксин са подобни на тези, препоръчвани при хора с липса на синдром на Търнър, като първоначалната доза е 25-50 ug дневно и се увеличава през първата година. Крайната доза често е 100-150 ug/ден. Някои жени със синдром на Търнър се нуждаят от дози до 200 ug/ден. Концентрацията на TSH трябва да е около 0,1-1 mU/l, а нивата на свободен Т4 - около 20 pmol/l.

Фигура 10

Указания при преход от педиатрична клиника в клиника за възрастни и за проследяване на момичета и жени със синдром на Търнър на шведската академия за синдром на Търнър, приложими за всички университетски болници в Швеция.

Специалист ↗	Година ➡	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
 Гинеколог		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
 Аудиограма		✓				✓					✓
 Кръвно налягане		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
 Ехокардиограма		✓				✓					✓
 Функция на щитовидната жлеза		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
 Костна минерална плътност		✓				✓					✓

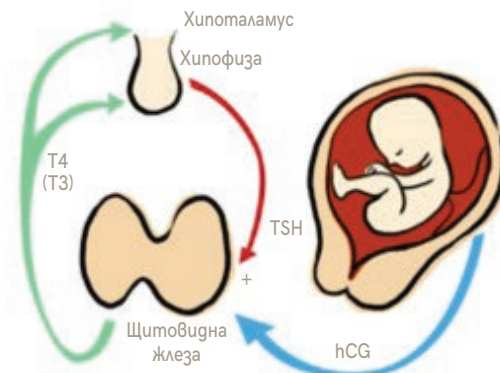


### *Хипотиреозизъм и бременност при синдром на Търнър*

Хипотиреозизъм при бременни жени със синдром на Търнър трябва да се лекува по същия начин, както при тези без синдром на Търнър. Дозата тироксин се коригира, така че нивата на TSH да са  $<2,5$  mU/l. Препоръчват се кръвни изследвания на всеки 6 до 8 седмици от бременността. Тъй като повечето бременности при синдром на Търнър са планирани и асистирани, заместването с тироксин трябва да се обмисли при субклинични случаи 6-12 месеца преди забременяването, за да се избегне негативно влияние върху плода. Увеличение с 25 ug тироксин преди забременяване се препоръчва при синдром на Търнър с вече лекуван хипотиреозизъм. По време на феталното развитие има увеличена нужда от тироксин (Фигура 11), особено по време на първия триместър на бременността, когато се развиват всички фетални органи.

**Фигура 11**

Феталното кръвообращение по време на бременност влияе на щитовидната жлеза чрез човешкия хорион гонадотропин (hCG). Необходимо е по-голямо количество тироксин от майчината кръв. Възпроизведено с любезното съдействие на професор Ernst Nyström Editor, Nyscomed AB and Media center TVB AB in Tyroideasjukdomar hos vuxna 2007.



### *Хипертиреозизъм и гуша при синдром на Търнър*

Хипертиреозизъм, или болест на Грейвс, се среща по-рядко при синдром на Търнър, отколкото хипотиреозизъм: 2-3% спрямо 1-2% в женската популация, независимо от положителна семейна анамнеза (2; 7-9). Развитието на гуша поради Грейвс или хипотиреозизъм също не е често (9). Въпреки това, Radetti et al отбелязват наличие на гуша при 39% от младите жени със синдром на Търнър при ултразвуково изследване (5), главно в резултат на хипотиреозизъм. Лечението на болестта на Грейвс трябва да следва същите насоки, както и при популацията без синдром на Търнър, с тиреостатици (лекарства за намаляване на прекалено високите нива на T3 и T4), хирургична интервенция или радиоактивен йод и симптоматично лечение с бета-блокери. Радиоактивният йод е противопоказан при бременност и трябва да се избягва, ако се планира бременност. Гушата се лекува чрез хирургична интервенция, ако са налице субективни проблеми и ако не намалява след заместваща терапия с тироксин при хипотиреозни пациенти. В случай на гуша се прави биопсия за цитогенетичен тест (Фигура 12).

**Фигура 12**

Биопсия на уголемена щитовидна жлеза, гуша. Възпроизведено с любезното съдействие на професор Ernst Nyström Editor, Nyscomed AB and Media center TVB AB in Tyroideasjukdomar hos vuxna 2007.



## Заклучение

Хипотиреозизъм се среща често при синдром на Търнър и независимо от кариотипа. Почти всяка 2-ра жена със синдром на Търнър вероятно ще развие хипотиреозизъм, а тези с повишени нива на ТРО са в по-голям риск. Препоръчва се функцията на щитовидната жлеза да се проверява ежегодно при жени със синдром на Търнър.

## Благодарности

Изразявам искрена благодарност за предоставените резултати от The Swedish Board of Health and Welfare, Swedish Heart lung Foundation, the Faculty of Medicine at Göteborg University, the Health & Medical Care Committee of the västra Götaland Region, the Göteborg Medical Association u Swedish Council for Working life and Social Research.

## Литература

- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman IE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489-499.
- Strieder TG, Tijssen JGP, Wenzel BE, Endert E, Wiersinga WM. Prediction of progression to overt hypothyroidism or hyperthyroidism in female relatives of patients with autoimmune thyroid disease using the Thyroid Events Amsterdam (THEA) Score. *Arch Intern Med* 2008;168:1657-1663.

- Sylvén I, Hagenfeldt K, Bröndrum-Nielsen K, von-Schoultz B. Middleaged women with Turner's syndrome. Medical status, hormonal treatment, and social life. *Acta Endocrinol* 1991;125:359-365.
- Ivarsson S-A, Ericsson U-B, Nilsson KO, Gustafsson J, Hagenäs I, Häger A, Moell C, Tuvemo T, Westphal O, Albertsson-Wikland K, Aman J. Thyroid autoantibodies, Turner's syndrome and growth hormone therapy. *Acta Paediatr* 1995;84:63-65.
- Radetti G, Mazzanti I, Paganini C, Bernasconi S, Russo G, Rigon F, Cacciari E. Frequency, clinical and laboratory features of thyroiditis in girls with Turner's syndrome. The Italian study Group for Turner's Syndrome. *Acta Paediatr* 1995;84:909-912.
- Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 1998;51:147-158.
- Elsheikh M, Wass JAH, Conway GS. Autoimmune thyroid syndrome in women with Turner's syndrome the association with karyotype. *Clin Endocrinol* 2001;55:223-226.
- Livadas S, Xekouki P, Fouka F, Kanaka-Gantenbein C, Kaloumenou I, Mavrou A, Constantinidou N, Dacou-voutetakis C. Prevalence of thyroid dysfunction in Turner's syndrome: a long-term follow-up study and brief literature review. *Thyroid* 2005;9:1061-1066.
- El-Mansoury M, Bryman I, Berntorp K, Hanson C, Wilhelmssen I, landin-Wilhelmsen K. Hypothyroidism is common in Turner syndrome: Results of a five-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2131-2135.
- Landin-Wilhelmsen K, El-Mansoury M, Bryman I, Berntorp K, Hanson C, Wilhelmssen I. How many eventually develop hypothyroidism? A 5-year follow-up of Turner syndrome. *International Congress Series* 1298, Elsevier Publishing 2006; 168-173.
- Wilson R, Chu CE, Donaldson MD, Thompson JA, McKillop JH, Connor JM. An increased incidence of thyroid antibodies in patients with Turner's syndrome and their first degree relatives. *Autoimmunity* 1996;25:475-2.
- Landin-Wilhelmsen K, Bryman I, Hanson C, Hanson I. Spontaneous pregnancies in a Turner syndrome woman with Y-chromosome mosaicism. *J Ass Reprod Genet* 2004;21: 229-230.
- El-Mansoury M, Barrenäs M-I, Bryman I, Hanson C, Iarsson C, Wilhelmssen I, landin-Wilhelmsen K. Chromosomal mosaicism mitigates stigmata and cardiovascular risk factors in Turner syndrome. *Clin Endocrinol* 2007;66:744-751.
- de Kerdanet M, Lucas J, Iemee F, lecornu M. Turner's syndrome with X-isochromosome and Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol* 1994;41:673-676.
- Betterle C, Callegari G, Presotto F, Zanette F, Pedini B, Rampazzo T, Slack RS, Girelli ME, Busnardo B. Thyroid antibodies: A good marker for the study of symptomless autoimmune thyroiditis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987;114:321-327.
- El-Mansoury M, Barrenäs M-I, Bryman I, Hanson C, landin-Wilhelmsen K. Impaired body balance, fine motor function and hearing in women with Turner syndrome. *Clin Endocrinol* 2008;in press.
- El-Mansoury M, Berntorp K, Bryman I, Hanson C, Innala E, Karlsson A, landin-Wilhelmsen K. Elevated liver enzymes in Turner syndrome during a 5-year follow-up study. *Clin Endocrinol* 2008;68:485-90.
- Bondy CA for the Turner Syndrome Consensus Study Group. Clinical Practice Guidelines. Care of girls and women with Turner Syndrome: A guideline of The Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:10-25.

ГЛАВА

14

# Остеопороза при синдром на Търнър

GERARD S. CONWAY  
(ДЖЕРАРД С. КОНУЕЙ)

г-р, консултант-ендокринолог  
към катедрата по ендокринология,  
университетски колеж  
Лондонски болници,  
Лондон, Обединено кралство



### *Предпоставки и дефиниции*

**К**остите са направени от комбинация на калций и минерали, плюс протеинова матрица, която се състои предимно от колаген. Остеопорозата описва ситуация, при която количеството на калций и колаген в костите е намалено и води до увеличаване на риска от фрактури.

Две главни клетки допринасят за здравината на костите. Остеобластите изграждат колагеновата матрица и ензима алкалин фосфатаза, който ръководи отлагането на калция. Остеокластите разтварят костите и тази „резорбция“ позволява повторно моделиране на костите. Здравината на костите с времето ще зависи от баланса между отлагането на нови кости и резорбцията на старите. Скелетът достига върха на „костната маса“ между 25 и 35 години. Тъй като костите с възрастта изтъняват, количеството на калций в даден обем кости намалява. Количеството на калций в костите се измерва като плътност на костите, обикновено чрез рентгенография, наречена DEXA или DXA сканиране.

На Фигура 1 е показана плътност на костите при DEXA сканиране на жена със синдром на Търнър, с индивидуално измерване на гръбнака и тазобедрената област спрямо референтен диапазон за жени без синдром на Търнър.

### *Фрактури на костите при синдром на Търнър*

Една от основните причини остеопорозата да се счита за важна е фактът, че тя е един от основните рискове за счупвания на костите. Вторият главен рисков фактор за фрактури на костите и склонността към

падане. Паданията могат да са по-чести при жени със слаба мускулна сила или които приемат някои лекарства, като седативи или таблетки за понижаване на кръвното налягане.

Фрактурата на таза може да е важно тежко събитие при по-възрастните, което може да доведе до необходимост от подмяна на тазобедрената става. Фрактурата на прешлените може да доведе до изкривяване на гръбнака, загуба на ръст и остра болка от прищипване на нерв.

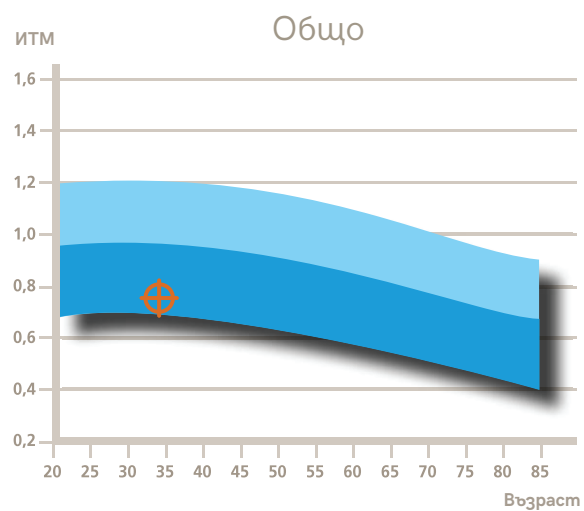
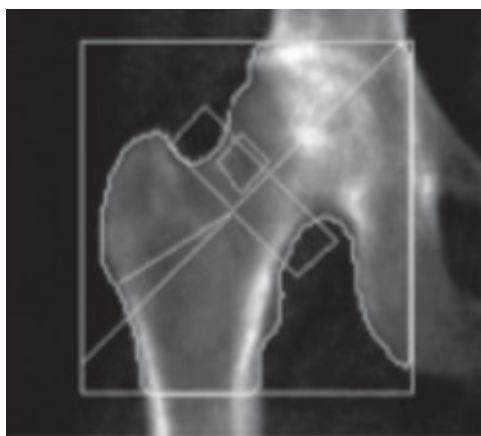
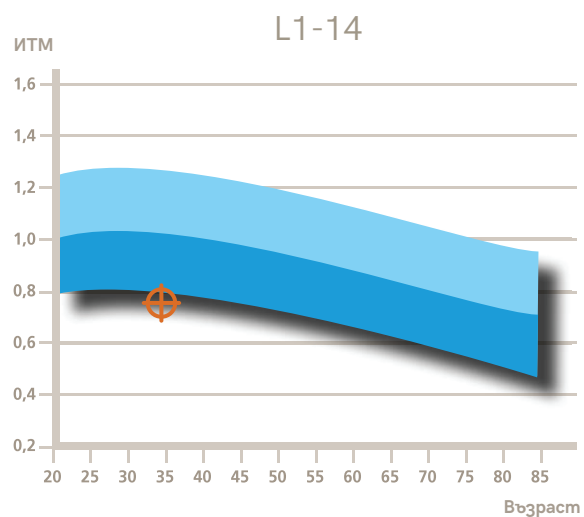
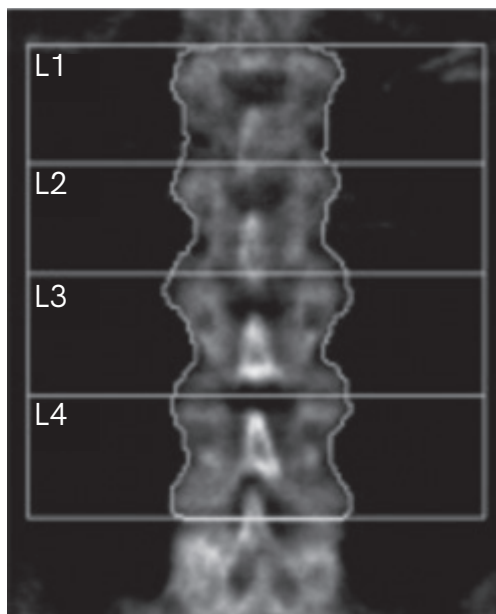
Жените със синдром на Търнър имат увеличен риск от фрактура на костите (1), въпреки че някои проучвания съобщават, че при адекватна заместваща терапия с естроген броят на фрактурите не се увеличава (2). Средно рискът от счупвания на костите при жена със синдром на Търнър е около два пъти над очаквания, като най-уязвимото място е китката на ръката.

### *Измерване на костната плътност при синдром на Търнър*

Дефиницията на Световната здравна организация за остеопороза се базира на измервания на костната минерална плътност (КМП). Измервания на костната плътност обикновено се правят на две или три места, въпреки че е възможно да се измери плътността и на целия скелет. Гръбнакът е избран като пример за трабекуларна кост или вид спонгиозна кост. Тазобедрената кост е пример за кортикална кост с външен слой от плътна, компактна костно вещество. Костната плътност често се измерва в китката, тъй като тя е обичайно място за фрактури при падане върху изпънатата ръка.

## Фигура 1

Пример на сканиране за костна минерална плътност при жена със синдром на Търнър. Вдясно рентгеновите лъчи показват компютъризирани очертания на областта, в която се оценява плътността на съдържанието на калций. Вляво графиката показва измерването в сравнение с референтния диапазон, разпределен по възраст. Т-оценката на гръбнака е -2,7, а на тазобедрената става -1,5.



Измерването на костната плътност се преобразува в „Т-оценка“, която представлява степента, до която костната плътност на лицето се отличава от средния връх на костна маса за лица през 20-те години. Т-оценка на КМП по-малка от -2,5 е показател за остеопороза, докато Т-оценка между -1,0 и -2,5 се класифицира като остеопения. Т-оценка на КМП по-голяма от -1,0 се счита за нормална. В най-общи линии, жена с Т-оценка -2,5 има 4 пъти по-голям риск от фрактура в сравнение с жена с Т-оценка 0,0.

Много проучвания показват намалена костна плътност при жени със синдром на Търнър (3–4). На Фигура 2 е показана графика на измервания на костната плътност в популация от жени със синдром на Търнър, посещаващи клиника за възрастни в Лондон. Заедно с много проучвания, тази графика показва, че костната плътност при повечето жени със синдром на Търнър е в долната половина на нормалния диапазон в сравнение с референтна популация. Измерванията на костната плътност обаче са обръкващи, тъй като те показват тенденция за по-ниски стойности при жени с нисък ръст. Това е така, защото КМП в действителност измерва част от костта, а не истински обем. Гръбначният стълб на по-ниските хора също е разположен не толкова дълбоко при измерване отпред назад и е сравним с този на по-високите хора. Следователно ниските жени с малки кости показват тенденция за по-ниски измервания на КМП (5). Проучванията, които си поставят за цел измерване на истинската волуметрична костна плътност при жени със синдром на Търнър, съобщават стойности, които са много сходни с тези при нормалните жени (1). Други проучвания отбелязват, че риск от фрактури е налице дори при нормална костна плътност при синдром на Търнър. (6)

Независимо от това, костната плътност при жени със синдром на Търнър корелира с риска от фрактури на костите. (7)

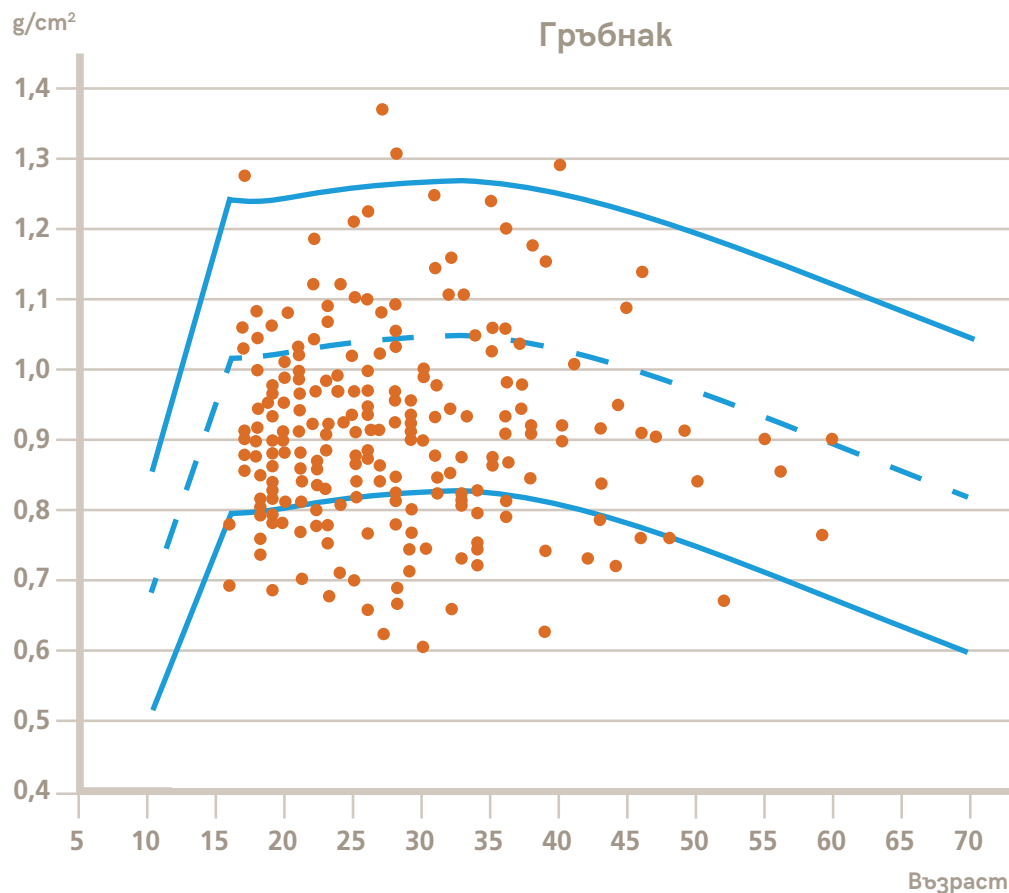
### *Причини за ниска костна плътност*

Вероятно има няколко фактора, които допринасят за ниската костна плътност при жени със синдром на Търнър. Възможно е липсващият материал на Х хромозомата да води до анормално образуване на костите. Също така момичетата със синдром на Търнър могат да са резистентни на ефектите на растежния хормон за стимулиране на здравината на костите по време на развитието. Лечението с растежен хормон за по-висок окончателен ръст може също да подобри костната плътност при момичета със синдром на Търнър (8). Последните проучвания обаче съобщават, че ефектът на растежния хормон върху костната плътност е минимален (9–10).

Най-важният фактор, допринасящ за ниската костна плътност при жени със синдром на Търнър, е липсата на естроген (11–12). При нормално развитие яйчниците започват да произвеждат естроген на възраст около 10 години, а менструацията започва на около 13 години в резултат на нивата на естроген, които циклично се увеличават всеки месец. При по-голямата част от момичетата със синдром на Търнър яйчниците не произвеждат естроген и спонтанна менструация никога не се появява – това се нарича „първична аменорея“. Естрогенът влияе чрез намаляване на костното ремоделиране като намалява живота на остеокластите, които разрушават костите, и вероятно чрез увеличаване на активността на остеобластите за изграждане на нови кости, което води до общо увеличаване на костната плътност (13).

## Фигура 2

Измервания на костната плътност (g/cm<sup>2</sup>) в популация на жени със синдром на Търнър, измерена чрез DEXA сканиране. Линиите посочват средния и 95-тия центили за референтна популация на жени без синдром на Търнър.



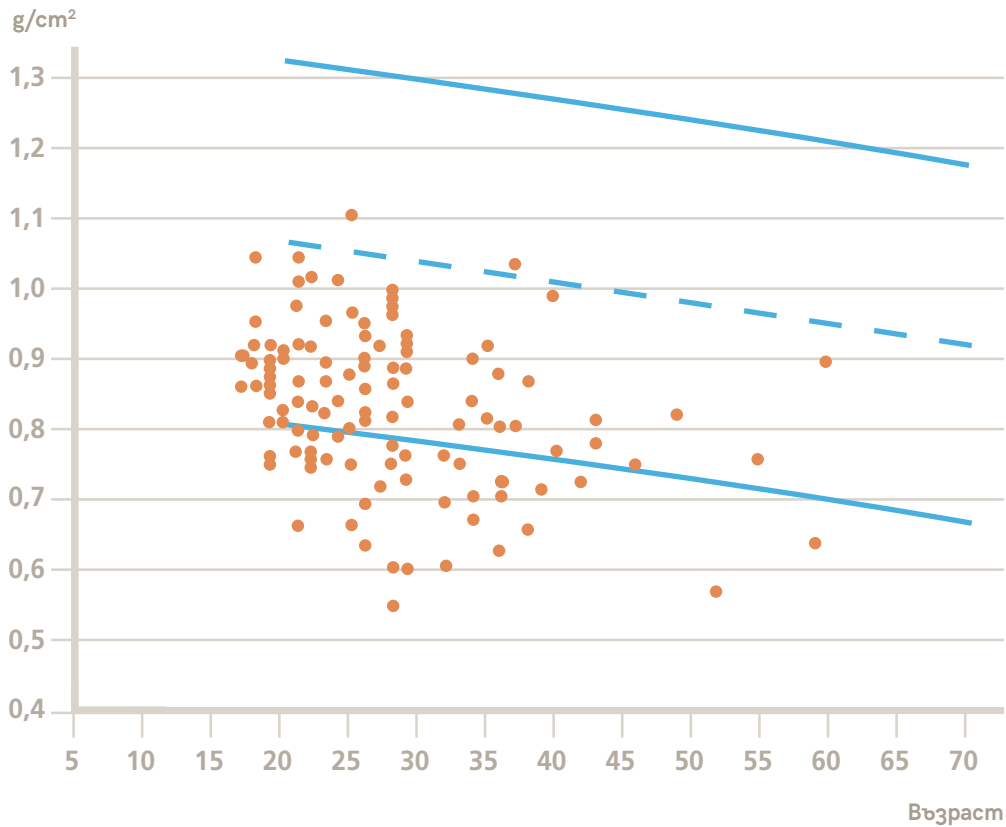
Естрогенът също така действа за затварянето на крайните пластини на дългите кости през юношеството и поради това в детството трябва да се използват ниски дози от този хормон, за да се избегне намаляването на окончателния ръст. Жените със синдром на Търнър, които продължават да приемат естроген до навършването на 50 години, могат да очакват да предотвратят

развитието на остеопороза до голяма степен, докато нивата на витамин D са адекватни и те правят достатъчно физически упражнения.

Витамин D е важен за здравето на костите и действа по различни начини. Този витамин стимулира абсорбцията на калций в червата и действа на костите, позволявайки по-добрата им калцификация. Той също така потиска



## Тазобедрена става



хормона на паращитовидната жлеза – РТН, който отговаря за освобождаването на калция от костите. В храните витамин D присъства в рибата, яйцата и млеката с добавки, като се произвежда и в кожата в отговор на излагането и на слънчева светлина. Жените със синдром на Търнър често проявяват тенденция към ниски нива на циркулиращ витамин D и изпитват полза от добавки (14).

Физическите упражнения сами по себе си могат да увеличат костната плътност като стимулират производството на остеоласти, така че образуването на кости е по-ефективно. Положителен ефект оказват както упражненията с тежести, така и упражненията за съпротива. Съобщава се, че жените със синдром на Търнър често правят по-малко упражнения, отколкото средно другите,

а това е наистина едно просто нещо, което може да намали риска от фрактури не само чрез увеличаване на костната плътност, но и чрез подобряване на мускулната сила, като по този начин се намалява склонността към падания. Нарушенията на равновесието и слуха също могат да допринесат за предразположеността към падания (15-16).

### *Лечение при ниска костна плътност*

При липсата на доказателства за интервенция при жени със синдром на Търнър основите на лечението при ниска костна плътност са заимствани от съществуващите насоки за постменопаузални жени. Например, Националната фондация по остеопороза в САЩ и Националният институт за клинични постижения предоставят насоки както за първичната профилактика на фрактури при жени с ниска костна плътност, така и за вторичната превенция при жени, претърпели фрактури. Макар че източниците на информация от този род са важни, жените със синдром на Търнър имат специфични за заболяването рискови фактори, като доживотен дефицит на естроген и слаби занятия с физически упражнения, които изискват особено внимание.

Начинът на живот във всяка една възраст е важен за оптимизиране на здравето на костите и профилактика на остеопорозата. Това включва поддържане на добър режим на физическа активност, целящ занятия по 30 минути 2 или 3 пъти седмично, особено упражнения с тежести. Необходимо е да се преразгледа режимът на хранене, за да се гарантира прием на калций. Тези, които

не приемат достатъчно калций с храната, трябва да приемат добавка от 1-1,5 g калций дневно. За да се абсорбира този калций, трябва да се поддържат нивата на витамин D. Възможно е да се налага прием на добавки с витамин D, ако експозицията на слънчева светлина е ограничена, особено през зимата в областите с умерен климат. Обичайната препоръка е добавка на витамин D 800 единици дневно, ако нивата на циркулиращия витамин D3 са под 50 nmol/l.

При младите жени със синдром на Търнър вниманието е насочено към стимулиране на оптималното костно развитие, за да се достигне нормална върхова костна маса към 35 години. По време на юношеството трябва да се обърне внимание на ранното предизвикване на пубертет и предотвратяването на забавено пубертетно развитие. Естроген заместващата терапия трябва да продължи до навършването на около 50 години – периодът на естествената менопауза. Съответствие може да бъде постигнато чрез индивидуално лечение, използвайки целия асортимент от естрогенови препарати. При жени със синдром на Търнър, които са пропуснали в продължение на няколко години прилагането на естроген заместваща терапия, може да се обмисли удължаване на използването ѝ и след 50-те години, тъй като именно кумулативната експозиция на естроген влияе върху риска от рак на млечната жлеза, а не максималната възраст на експозиция. В някои случаи костната плътност намалява с годините с по-бързи темпове от средното, независимо от прилагането на естроген заместваща терапия. Полезният ефект на естрогена върху костите зависи от дозата, така че е възможно да се налага увеличението ѝ.

За жените, които имат непоносимост към естроген или на които той е противопоказан, възможните варианти са ралоксифен или тиболон. При тези жени, при които мерките като цяло не предотвратяват костната загуба или които са претърпели фрактура, могат да се използват биофосфонати. Като общо правило, биофосфонатите са запазено средство за по-възрастните жени и се използват така, както биха се използвали при жени без синдром на Търнър. Разпространените варианти са алендронат, резидронат и ибандронат. Ролята на по-необичайни лечения, като стронций или хормон на паращитовидната жлеза, е същата, като при жените без синдром на Търнър.

## Литература

- Gravholt CH, vestergaard P, Hermann AP, Mosekilde I, Brixen K, Christiansen JS. Increased fracture rates in Turner's syndrome: a nationwide questionnaire survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003; 59: 89-96.
- Bakalov vK, Chen MI, Baron J, Hanton IB, Reynolds JC, Stratakis CA, Axelrod IE, Bondy CA. Bone mineral density and fractures in Turner syndrome. *Am J Med*. 2003; 115: 259-64.
- Högler W, Briody J, Moore B, Garnett S, lu PW, Cowell CT. Importance of estrogen on bone health in Turner syndrome: a cross-sectional and longitudinal study using dual-energy X-ray absorptiometry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:193-9.
- Davies MC, Gulekli B, Jacobs HS. Osteoporosis in Turner's syndrome and other forms of primary amenorrhoea. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995; 43: 741-6.
- Nissen N, Gravholt CH, Abrahamsen B, Hauge EM, Jensen JE, Mosekilde I, Brixen K. Disproportional geometry of the proximal femur in patients with Turner syndrome: a cross-sectional study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; 67: 897-903.
- Lage AZ, Brandão CA, Mendes JR, Huayllas MK, liberman B, Mendonça BB, Costa EM, verreschi IT, lazaletti-Castro M. High degree of discordance between three-dimensional and two-dimensional lumbar spine bone mineral density in Turner's syndrome. *J Clin Densitom*. 2005; 8: 461-6.
- Zuckerman-levin N, Yaniv I, Schwartz T, Guttmann H, Hochberg Z. Normal DXA bone mineral density but frail cortical bone in Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; 67:60-4.
- Han TS, Cadge B, Conway GS. Hearing impairment and low bone mineral density increase the risk of bone fractures in women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 65: 643-7.
- Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, van Teunenbroek A, van leeuwen WJ, Asarfi A, van Rijn RR, Drop SI; Dutch Advisory Group on Growth Hormone. Bone mineral density assessed by phalangeal radiographic absorptiometry before and during long-term growth hormone treatment in girls with Turner's syndrome participating in a randomized dose-response study. *Pediatr Res*. 2001; 50:417-22.
- Ari M, Bakalov vK, Hill S, Bondy CA. The effects of growth hormone treatment on bone mineral density and body composition in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:4302-5.
- Aycan Z, Cetinkaya E, Darendeliler F, vidinlisan S, Bas F, Bideci A, Demirel F, Darcan S, Buyukgebiz A, Yildiz M, Berberoglu M, Bundak R. The effect of growth hormone treatment on bone mineral density in prepubertal girls with Turner syndrome: a multicentre prospective clinical trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 68:769-72.
- Högler W, Briody J, Moore B, Garnett S, lu PW, Cowell CT. Importance of estrogen on bone health in Turner syndrome: a cross-sectional and longitudinal study using dual-energy X-ray absorptiometry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:193-9.
- Hanton I, Axelrod I, Bakalov v, Bondy CA. The importance of estrogen replacement in young women with Turner syndrome. *J Womens Health (larchmt)*. 2003; 12:971-7.
- Mauras N, vieira NE, Yergey AL. Estrogen therapy enhances calcium absorption and retention and diminishes bone turnover in young girls with Turner's syndrome: a calcium kinetic study. *Metabolism*. 1997; 46:908-13.
- Gravholt CH, lauridsen AI, Brixen K, Mosekilde I, Heickendorff I, Christiansen JS. Marked disproportionality in bone size and mineral, and distinct abnormalities in bone markers and calcitropic hormones in adult Turner syndrome: a cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Jun; 87(6):2798-808.
- El-Mansoury M, Barrenäs MI, Bryman I, Hanson C, landin-Wilhelmsen K. Impaired body balance, fine motor function and hearing in women with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Nov 8. [Epub ahead of print].
- Han TS, Cadge B, Conway GS. Hearing impairment and low bone mineral density increase the risk of bone fractures in women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 65:643-7.

ГЛАВА

15

# Диабет

BRITTA HJERRILD  
(БРИТА ХЪЕРИЛД)

г-р, г.м.  
катедра по медицина,  
университетска болница  
Орхус, Орхус, Дания



**Д**иабетът е хронично заболяване, честотата на което се увеличава с повишаването на жизнените стандарти. Диабетът често се причинява от прекомерно ядене и прекалено малко физически упражнения. Седем процента от световното население има диабет, като най-много са случаите в Северна Америка и Европа.

При диабет способността на организма да метаболизира захар (глюкоза) е нарушена. Инсулинът, който се произвежда и секретира от бета клетките на панкреаса, е основният фактор за регулирането на нивата на кръвната захар. Повишаването на нивото на глюкоза в кръвта не само води до незабавно освобождаване на съхранявания в бета клетките инсулин (първичен инсулинов отговор), но и стимулира бета клетките да произвеждат и секретират повече инсулин (вторичен инсулинов отговор). Способността за секреция на инсулин зависи не само от броя на бета клетките, но и от индивидуалната способност на клетките да произвеждат и секретират инсулин. Тази способност е намалена при хора с повишен риск от развитие на диабет, като лица със свръхтегло или с намалена глюкозна поносимост, или такива, които имат членове на семейството с диабет (1). Редица хормони и протеини стимулират производството на инсулин, например при хранене лигавиците на стомаха освобождават протеини, които имат такъв ефект (2). След освобождаване инсулинът се свързва в частност с повърхността на мускулните, чернодробните и мастните клетки, като по този начин стимулира поглъщането на глюкоза от тъканите, която след това се превръща в енергия за използване или съхранение.

Диабет се появява, ако е нарушена връзката между способността за секретирание на инсулин и инсулиновата чувствителност. Това несъответствие възниква като резултат от намаленото производство на инсулин (диабет тип 1) или като намалена чувствителност в тези органи, с които инсулинът се свързва, главно мускулите и черния дроб (диабет тип 2), или като резултат от комбинацията и на двете. Много фактори оказват влияние върху инсулиновата чувствителност (Фигура 1).

Диагнозата за диабет може да бъде потвърдена от резултата на изследването на кръвната захар, направено сутрин, след 8-12 часа гладуване. Ако тя е повишена (над 6,1 mmol/l) при две измервания в два различни дни, пациентът има диабет. Ако кръвната захар на гладно е повишена, но не е над 6,1 mmol/l, препоръчва се перорален тест за глюкозна поносимост. Този тест изследва по-подробно способността на тялото да метаболизира захарта, тъй като пациентът пие внимателно премерено количество вода със захар (75 g). Ако 2 часа след изпиването ѝ кръвната захар е умерено повишена, пациентът няма диабет, но има намалена глюкозна поносимост и е с увеличен риск от развитие на диабет на по-късен етап от живота. Ако нивото на кръвната захар е над 11,1 mmol/l (капилярна кръв/кръв от пръста) след 2 часа, диагнозата за диабет е потвърдена.

Симптомите на диабет могат да са редки или изцяло да липсват. В частност при диабет тип 2 нивото на кръвната захар може да е умерено повишено, без да предизвиква симптоми. Ако нивото на кръвната захар е високо, типичните симптоми са увеличена жажда, често уриниране и загуба на тегло.

Усложненията при диабет включват сърдечносъдови заболявания, нарушаване на бъбречната функция и зрението. Това допринася за намалено качество на живот и очакванията за продължителност на живота. Рискът от тези усложнения се намалява чрез добро регулиране на нивата на кръвната захар и затова е важно диабетът да бъде диагностициран и лекуван възможно най-рано.

Видът на лечението при диабет зависи от нивата на кръвната захар и често лечението е доживотно. При диабет тип 2 първичното лечение може да променя на диетата, включване на физически упражнения и намаляване на теглото. Ако това не е достатъчно, то може да се допълни с прием на таблетки или лечение с инсулин. Диабет тип 1 винаги се лекува с инсулин. За всички пациенти с диабет е важно да се проверяват кръвното налягане и съдържанието на мазнини в кръвта (холестерол и триглицериди) и да се лекуват, ако стойностите са повишени. Освен това е важно да се следи бъбречната функция и зрението.

### *Синдром на Търнър и диабет*

Диабет се наблюдава по-често при жени със синдром на Търнър, отколкото при другите жени. Научните данни за заболяемост и смъртност сочат, че жените със синдром на Търнър развиват по-често както диабет тип 1, така и диабет тип 2, отколкото другите жени (3-4).

В научни изследвания нивата на кръвна захар на гладно при жени със синдром на Търнър не са по-високи, отколкото при жени на сравнима възраст (5-6). От друга страна, някои проучвания показват, че нивата на инсулин са по-високи (6) и това се тълкува като резултат от намалена инсулинова чувствителност. Намалената инсулинова чувствителност предполага, че трябва да се секретират по-големи количества инсулин, за да се поддържат нормални нива на кръвната захар след хранене.

Инсулиновата чувствителност е изследвана в редица по-стари проучвания, които показват, че инсулиновата чувствителност при жени със синдром на Търнър е по-ниска (6-7), но в някои от тези проучвания жените със синдром на Търнър имат по-голям индекс на телесна маса (ИТМ),

### Фигура 1

## Фактори, които намаляват инсулиновата чувствителност

Генетични фактори

Затлъстяване

Високи нива на кръвна глюкоза

Високо съдържание на мазнини в кръвта (холестерол, триглицериди)

Богата на мазнини храна

Липса на мускулна работа/упражнения

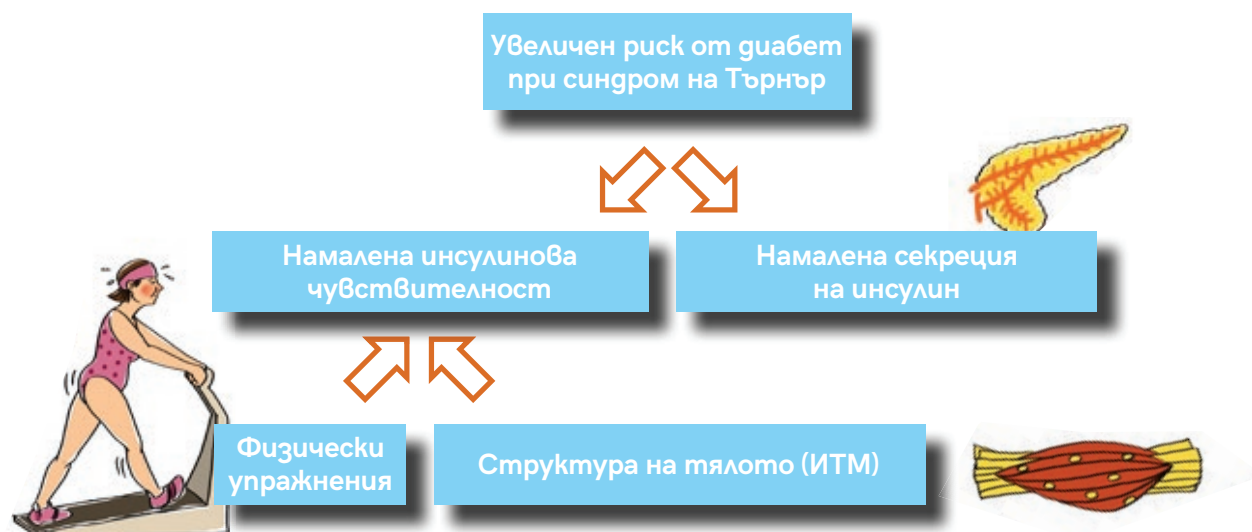
Тютюнопушене

отколкото контролната група жени. Разликата в инсулиновата чувствителност вероятно може да бъде обяснена с факта, че тя намалява с увеличаването на ИТМ.

В едно проучване, в което жените участници със синдром на Търнър имат ИТМ, който е сравним с този на контролната група жени, не се открива разлика в инсулиновата чувствителност (непубликувани данни). Същото проучване открива само маргинално намалена инсулинова секреция от бета клетките във възрастовата група 20-40 години. Някои проучвания обаче показват, че нивото на глюкоза след перорален тест за глюкозна поносимост е по-високо при жени със синдром на Търнър и че около 50% от жените имат намалена глюкозна поносимост. Това е значително повече, отколкото при жените в контролната група (5; 8-9).

Случаите на намалена глюкозна поносимост също са повече сред жените със синдром на Търнър в сравнение с групата жени с липса на естроген поради други причини (9). Следователно липсата на естроген сама по себе си не обяснява промените в метаболизма на захарта. В същото проучване, прилагането на естроген заместваща терапия води до по-ниски нива на глюкоза и инсулин на гладно и до подобрение на контрола на нивата на глюкоза. Възможното обяснение е, че лечението води до подобрение на общото здраве и положителни промени в структурата на тялото, с увеличение на мускулната маса (5), защото всички тези фактори оказват желания ефект върху контрола на глюкозата.

Фигура 2





Научните изследвания показват, че жените със синдром на Търнър имат по-висок ИТМ (10–11) и са по-малко физически активни, отколкото контролната група жени в проучванията. Тъй като инсулиновата чувствителност е по-висока при по-нисък ИТМ и лицата, които са физически активни, може би е добра препоръка вниманието да се съсредоточи върху насърчаването на физическата активност и избягването на свръхтегло при момичетата и жени със синдром на Търнър, като профилактична мярка срещу появата на диабет. Препоръчителен е ИТМ под 25. Това е от полза не само за метаболизма на захарта, но и за увеличения риск от остеопороза и за високото кръвно налягане, върху което упражненията и нормалното тегло оказват същите профилактични ефекти.

Растежният хормон влияе върху метаболизма на глюкозата и може да увеличи кръвната захар, нивото на инсулина и да намали инсулиновата чувствителност. Затова е важно по време на лечение с растежен хормон да се следят нивата на кръвна захар на гладно при момичетата със синдром на Търнър. Лечението с растежен хормон обаче променя също и структурата на тялото, като намалява мастната тъкан и увеличава мускулната маса. Смята се, че това обяснява намаляването на инсулиновата чувствителност през първите месеци на лечение (ефект на растежния хормон), докато след 6–12 месеца лечение се наблюдава стабилизиране на инсулиновата чувствителност (ефект от промените в структурата на тялото). При спиране на лечението с растежен хормон както нивата на глюкоза, така и тези на инсулин се връщат към тези преди лечението.

Като заключение, изглежда жените със синдром на Търнър имат намалена способност за управление на глюкозното натоварване. Причината за това не е изяснена, но, въпреки че естроген заместващата терапия оказва положителен ефект върху метаболизма на глюкозата, нито липсата на естроген, нито ИТМ сами по себе си могат да обяснят намалената глюкозна поносимост.

Критериите за потвърждаване на диагнозата за диабет при жени със синдром на Търнър са същите, като тези за общата популация. Въпреки това, поради увеличения риск от диабет, препоръчва се жените със синдром на Търнър да се проследяват чрез профилактични изследвания на кръвната захар на гладно на всеки 1–2 години. Нивата на холестерол и триглицериди също трябва да се измерват, защото промененият метаболизъм на глюкозата може да повлияе на метаболизма на мазнините, а диабетът и повишените нива на холестерол/триглицериди са рискови фактори за развитието на сърдечносъдови заболявания. Препоръчителното лечение на диабет е същото, като това за другите хора с диабет и може да включва намаляване на теглото, препоръки за спазване на диетата, прием на таблетки и/или лечение с инсулин.

## Литература

1. Kahn SE, Carr DB, Faulenbach Mv, Utzschneider KM. An examination of beta-cell function measures and their potential use for estimating beta-cell mass. *Diabetes Obes Metab* 2008 Nov;10 Suppl 4:63-76.
2. Ranganath IR. Incretins: pathophysiological and therapeutic implications of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagonlike peptide-1. *J Clin Pathol* 2008 Apr;61(4):401-9.
3. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 1998 Feb;51(2):147-58.

4. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. Mortality in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Sep 23.
5. Gravholt CH, Naeraa RW, Nyholm B, Gerdes IU, Christiansen E, Schmitz O, et al. Glucose metabolism, lipid metabolism, and cardiovascular risk factors in adult Turner's syndrome. The impact of sex hormone replacement. *Diabetes Care* 1998 Jul;21(7):1062-70.
6. Stoppoloni G, Prisco F, Alfano C, Iafusco D, Marrazzo G, Paolisso G. Characteristics of insulin resistance in Turner syndrome. *Diabetes Metab* 1990 Jul;16(4):267-71.
7. Salgin B, Amin R, Yuen K, Williams RM, Murgatroyd P, Dunger DB. Insulin Resistance Is an Intrinsic Defect Independent of Fat Mass in Women with Turner's Syndrome. *Horm Res* 2006 Jan 10;65(2):69-75.
8. Gravholt CH, Nyholm B, Saltin B, Schmitz O, Christiansen JS. Muscle fiber composition and capillary density in Turner syndrome: evidence of increased muscle fiber size related to insulin resistance. *Diabetes Care* 2001 Sep;24(9):1668-73.
9. Bakalov vK, Cooley MM, Quon MJ, Luo Ml, Yanovski JA, Nelson IM, et al. Impaired Insulin Secretion in the Turner Metabolic Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Jul 1;89(7):3516-20.
10. Elsheikh M, Conway GS. The impact of obesity on cardiovascular risk factors in Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998 Oct;49(4):447-50.
11. Gravholt CH, Naeraa RW, Fisker S, Christiansen JS. Body composition and physical fitness are major determinants of the growth hormone/insulin-like growth factor axis aberrations in adult Turner's syndrome, with important modulations by treatment with 17 beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 Aug;82(8):2570-7.

ГЛАВА

16

# Стомашно-чревни заболявания при синдром на Търнър

LAURA MAZZANTI  
(ЛАУРА МАЦАНТИ)

g-р, g.м.

Отделение по редки болести,  
синдромология и аудиология,  
катедра по педиатрия  
болница S.Orsola-Malpighi  
Болонски университет  
Болоня, Италия



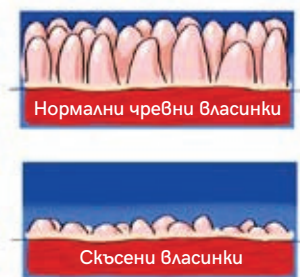
При момичетата и жените със синдром на Търнър преобладават автоимунните състояния, поради което те имат висок риск от развитие на различни автоимунни заболявания с напредването на възрастта, в частност: автоимунен тиреоидит, цъолиакия, злокачествена анемия с анти париеталоклетъчни антитела, автоимунен хепатит, първична билиарна цироза, плосък лишей, идиопатичен ревматоиден артрит, придобита болест на фон Вилебранг и възпалително заболяване на червата. Някои от тези заболявания могат да възникнат едновременно при лице със синдром на Търнър. Много проучвания съобщават за преобладаващи хронични чревни заболявания: цъолиакия и възпалително заболяване на червата като улцерозен колит и болест на Крон.

## Цъолиакия

Заболяването цъолиакия представлява чувствителна към глутен ентеропатия от автоимунен произход, която се характеризира с увреждане на власинките на стомашно-чревната лигавица, което влияе на абсорбцията на хранителните вещества от храната (Фигура 1а). Това е проблем, който е доживотен.

Фигура 1а

Чревни власинки при цъолиакия.



### Причина

Цъолиакията е болест, която се появява в резултат на множество фактори:

### Околна среда

Глутенът е важен елемент от околната среда. Глиадиновата фракция на пшеничния глутен и подобните разтворими в спирт протеини на ечемика и ръжта в генетично чувствителни субекти причиняват увреждането.

### Генетика

В развитието на болестта участва генетичен компонент: известно е, че на чувствителността към болестта влияят наследени генетични фактори. При цъолиакия са идентифицирани аномалии в геномните региони, съдържащи гени с имунологична функция.

При пациентите с цъолиакия има аномален отговор на Т-клетките към глутен. Възпалителният отговор води до архитектурни промени в тънките черва, в това число атрофия на власинките, хиперплазия и увеличение на интраепителните клетки. При елиминиране на глутена от диетата в много случаи архитектурата се връща към нормалната след няколко месеци.

### Честота

При лица със синдром на Търнър цъолиакия се появява много по-често, отколкото при общата популация (4,2–6,4% при синдром на Търнър спрямо 0,35–0,5% в общата популация). Проучванията за скрининг на цъолиакия, проведени преди това при педиатричната популация, потвърждават преобладаването на случаите при жени със синдром на Търнър. Преобладаването на тези случаи при тези

**Фигура 16**



пациенти показва, че връзката между цъолиакия и синдрома на Търнър не е случайна.

### *Клинични признаци*

Болестта цъолиакия често е неразпознаваема. (Фигура 16) Цъолиакия се появява при симптоматични лица със стомашно-чревни или липса на такива симптоми (в класически или атипичен вид) и при някои асимптоматични лица, които имат заболявания, свързани с цъолиакия: автоимунни заболявания (инсулинозависим захарен диабет, тиреоидит) и някои генетични нарушения (синдром на Даун, синдром на Търнър, синдром на Уилямс).

Някои проучвания показват, че около 40% от лицата със синдром на Търнър и цъолиакия показват типичните признаци на това заболяване, 30% показват атипични признаци (анемия, анорексия, забавен растеж спрямо кривите на растеж при синдром на Търнър, хипертрансаминаземия), а останалите имат непроявяващи се форми. В общата популация

се наблюдава обратната ситуация, при която повечето лица имат непроявяващи се форми на цъолиакия. Типичните признаци включват диария, загуба на тегло и умора (Фигура 1а).

Ниският ръст може да е основната проява на моносимптоматичната цъолиакия. Когато момичета със синдром на Търнър показват по-ниска скорост на растеж, отколкото очакваната за кривите при синдром на Търнър, те първо трябва да бъдат изследвани за цъолиакия. В противен случай само неколцина субекти със синдром на Търнър и цъолиакия показват ръст, по-нисък с 3% от графиките за растеж при този синдром.

Цъолиакията може да играе роля и за недостатъчния ефект на терапията с растежен хормон. Всъщност някои проучвания показват, че неразпознатите автоимунни патологии могат да взаимодействат с терапията с растежен хормон и по този начин да компрометират окончателният ръст.

### *Диагностициране*

Скринингът за цъолиакия се извършва с определянето на свързаните с болестта цъолиакия антитела. Тестването за имуноглобулин А срещу ендомизиум и трансглютаминази на човешката тъкан е много специфично и чувствително за откриването на болестта. По-конкретно определянето на трансглютаминазата е по-евтин метод за скрининг, който е алтернатива на метода за определяне на ендомизиум.

Лицата с дефицит на имуноглобулин А трябва да бъдат проверени за антитела към антиглобулин G, към трансглутаминаза и ендомиозиум.

Цьолиакията трябва да бъде потвърдена чрез откриването на определени промени във власинките на тънките черва. При положителни случаи се препоръчва ендоскопия на тънките черва с биопсия.

### Биопсия на червата

В устата се поставя гъвкав, приличащ на тръба инструмент, който минава през гърлото, стомаха и тънките черва, за да вземе малки проби тъкан за изследване.

### Терапия

В момента единствената терапия е безглутенова диета. (Фигура 16) Когато лице с цьолиакия яде храна, съдържаща глутен, имунната система отговаря чрез увреждане на тънките черва.

Анти трансглутаминазните и анти ендомиозиалните антитела могат да се използват за наблюдение на спазването на безглутенова диета; при тази диета антителата ще изчезнат.

Трябва да се подчертае значението на безглутеновата диета за живота, която намалява риска от допълнителни усложнения и подобрява качеството на живот. Новите изследвания показват, че серумните антитела към цьолиакия може би играят роля за развитието на тиреоидна дисфункция; всъщност експозицията при лица

с цьолиакия изглежда е предразполагащ фактор за аутоимунен тиреоидит.

Важно е новодиагностицираните пациенти да бъдат насочени към диетолог с опит в лечението на цьолиакия, да бъдат информирани за заболяването и за това, че трябва

### Фигура 16

Зърнени храни, позволени при безглутенова диета.

## Безглутенова диета

### ПОЗВОЛЕНИ ЗЪРНЕНИ ХРАНИ

Амарант

Арагут

Брашна от фасул

Елда

Царевица

Ечемик

Просо

Брашна от ядки

Картофи

Киноа

Ориз

Соя

Сорго

Тапиока

Тропически растения

Див ориз



доживотно да спазват безглутенова диетата. Хранителните липси по време на диетата трябва да се идентифицират и лекуват. Успешното лечение на цъолиакия изисква дългосрочно проследяване от екип от различни специалисти, в това число: самия пациент, семейството, лекаря, диетолога и съставянето на *индивидуален диетичен план*.

### Препоръки

Като популация с висок риск, момичетата и жените със синдром на Търнър трябва да бъдат изследвани за цъолиакия:

- скринингът е въз основа на антитъканните антитела срещу трансаглутаминаза.
- Скринингът за цъолиакия трябва да се проведе възможно най-скоро след поставянето на диагнозата, като периодичният скрининг трябва да започне на 6 години и да се повтаря на всеки 2–5 години.
- Скрининг за цъолиакия трябва да се извършва при наличие на нисък ръст или скорост на растеж, която е по-ниска от очакваната за синдром на Търнър.
- Скринингът за цъолиакия трябва да се извърши преди започването на терапия с растежен хормон: за да се избегне лошо повлияване от лечението, за да се увеличи растежа и да се оптимизира костната минерална плътност.
- Като алтернатива може да се извърши HLA-типизиране по отношение на състоянието на DQ2/DQ8, тъй като лицата без DQ2 или DQ8 не изискват по-нататъшно скриниране.
- Не трябва да се започва безглутенова диетата, преди да бъдат потвърдени изследванията за цъолиакия, тъй като това може да повлияе на поставянето на правилна диагноза.

В Италия в момента се провежда едно съвместно проучване за оценка на дългосрочното проследяване на безглутенова диетата върху окончателния ръст при лица със синдром на Търнър и за по-добро определяне на имунологичните последиствия на връзката между болестта цъолиакия и синдрома на Търнър.

## Възпалително чревно заболяване (болест на Крон и улцерозен ректоколит)

Възпалителното заболяване на червата е нарушение, което се характеризира с хронично, повтарящо се възпаление на стомашно-чревния тракт, за което е характерно нерегулирано имунно повлияване от страна на лигавицата. Познати са две различни форми на възпалително заболяване на червата: болест на Крон и улцерозен колит. Последните проучвания показват увеличение на честотата на случаите при деца и възрастни със синдром на Търнър.

### Честота

Честотата на случаите на възпалителни чревни заболявания се увеличава. Случаите на болест на Крон и улцерозен колит преобладават предимно в Северна Америка, Северозападна Европа, особено в Скандинавия и Обединеното кралство. В страните от



Фигура 1г

Клинични симптоми при различни форми на цьолиакия.

Клинични симптоми при различни форми на цьолиакия		
КЛАСИЧЕСКА ФОРМА	АТИПИЧНА ФОРМА	НЕЗАБЕЛЕЖИМА ФОРМА
Болка в корема	Липса на растеж, забавен пубертет	Само един или два симптома на цьолиакия
Ниско тегло	Анемия	
Метеоризъм	Рахит, остеопороза	
Анемия	Дисплазия на емайла	
	Повтаряща се болка в корема	
	Припадъци	
	Повишени нива на чернодробни ензими	

Фигура 2

Улцерозен колит.



Ректоколит



Панколит

Южна Европа, Южна Африка и Австралия има по-малко случаи. Най-много случаи на поява на болестта на Крон се наблюдават в късната юношеска възраст или ранната зряла възраст. Вторият по-малък пик се наблюдава през шейсетте години.

### *Преобладаване при синдром на Търнър*

При синдром на Търнър се наблюдават повече случаи на възпалителни заболявания на червата. Gravholt et al. изчисляват, че рискът от развитие на болест на Крон и улцерозен колит е два пъти по-голям. Други проучвания откриват дори по-голям риск от около 2,6–3% при тези лица. При синдром на Търнър болест на Крон се среща поне два пъти по-често, отколкото улцерозен колит. С най-висок риск са лицата с анормални структурни аномалии на Х хромозомите, които представляват 52% от съобщените случаи на възпалително чревно заболяване при синдром на Търнър.

### *Причина*

Точната причина не е известна и механизмът на възпаление изглежда комплексен. Вероятно генетичните фактори играят съществена роля за чувствителността към възпалителни чревни заболявания. Причините и специфичните механизми на увреждане при болест на Крон и улцерозен колит са различни, но има в частност редица фактори, които са общи и които произтичат от взаимодействието между присъщата генетична предразположеност и факторите на околната среда.

### *Възраст на поява*

Стомашно-чревните симптоми често се развиват на млади години, между 9 и 40 години, като средната възраст е 16 години.

## Улцерозен колит

Улцерозният колит е хронично възпалително заболяване, което обхваща главно дебелите черва, тънките черва никога не се засягат (Фигура 2).

Улцерозният колит предимно се среща в късното юношество и ранната зряла възраст, въпреки че диагнозата може да бъде поставена във всяка възраст. Разпределението на възрастта на поява на улцерозен колит е бимодално, като върховете са през второто и третото десетилетие и след това отново през петото и шестото десетилетие.

### *Клинични симптоми*

Симптомите на улцерозен колит зависят от тежестта и степенята на заболяването.

### *Стомашно-чревни симптоми*

Най-често при улцерозен колит се наблюдава скрита диария, обикновено без системни признаци на повишена температура, загуба на тегло или хипоалбинуемия. Тежкият колит, обратно, се характеризира с повече кръв в изпражненията дневно, значителна анемия, хипоалбуминемия, повишена температура, тахикардия и загуба на тегло. Често се съобщава и за дефекация през нощта.

### *Чревни усложнения*

При тежко обостряне може да възникне токсичен колит, перфорация на червата и масивна хеморагия по всяко време, докато стриктура и рак на червата обикновено се развиват при дълготрайно заболяване. (Фигура 3)

### Допълнителни чревни усложнения

Възможна е появата на допълнителни чревни усложнения, които обхващат кожата (5-20%), ставите (2-20%), очите (1-3%), черния дроб (5-50%) и бъбреците (1-10%). Те могат да са съпътстващи при около 10% от случаите и рядко предшестват чревните симптоми. (Фигура 3)

### Диагностициране

Няма златен стандарт за диагностицирането на улцерозен колит. Диагнозата трябва да се постави чрез комбинация от медицинска анамнеза, клинични изследвания и типични ендоскопски и хистологични находки. Причината за инфекцията трябва да бъде изключена.

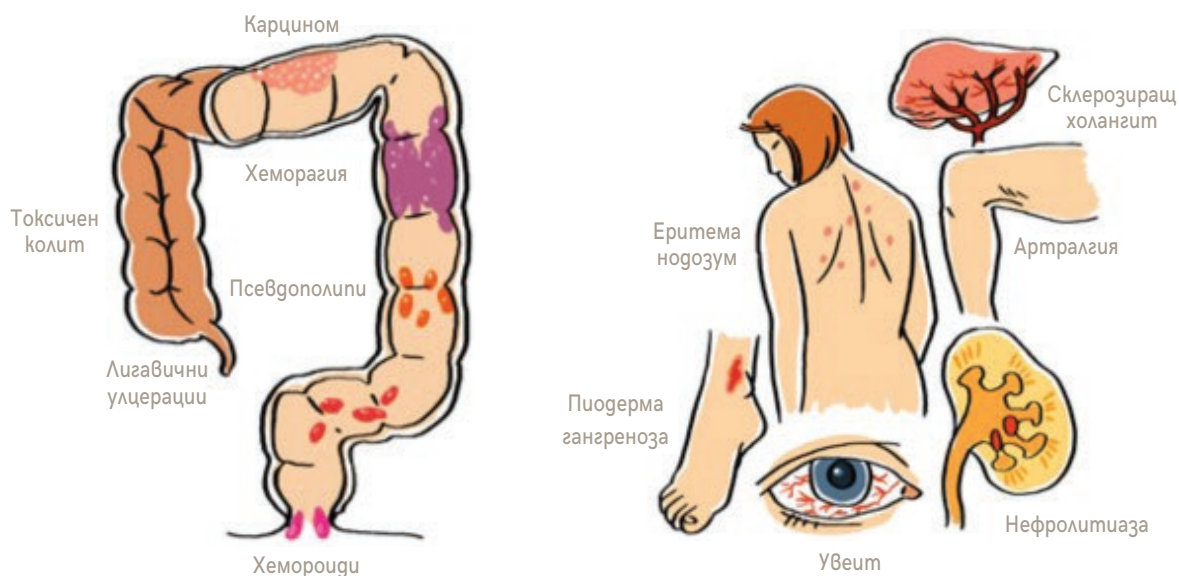
Гъвкавото сигмоидоскопско или колоноскопско изследване на червата и илеума, заедно с биопсия на лигавицата, осигурява най-чувствителната и специфична оценка на чревното възпаление: непрекъснатото и слатото чревно ангажиране и ректалното ангажиране.

### Терапия

Целта на медицинската терапия при улцерозен колит при деца е индуцирането на ремисия с контрол на симптомите, профилактиката на рецидиви, избягването на усложнения и осигуряването на оптимално качество на живот. Степента на улцерозен колит влияе върху това как пациентът се справя. Изборът на терапия зависи от тежестта на възпалението, разпределението

Фигура 3

Чревни и допълнителни чревни усложнения при улцерозен колит.



на възпалението в червата и схемата на възпалението (честота на рецидиви, повлияване от предишни лекарства, профилът на нежелани лекарствени реакции на лекарствата, допълнителните чревни проявления).

Тежката форма на активен колит трябва да се лекува в болница.

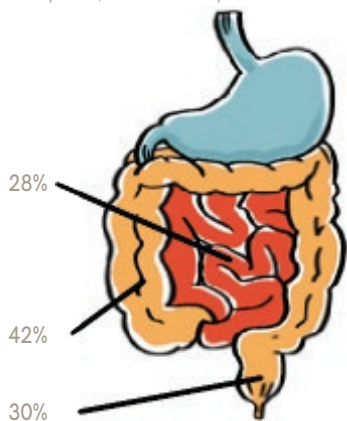
## Болест на Крон

Болестта на Крон е доживотно заболяване и, за разлика от улцерозния колит, може да засегне целия стомашно-чревен тракт. (Фигура 4)

Болестта на Крон най-често се среща в късните юношески години или началото на зрялата възраст. Симптомите могат да варират в зависимост от местоположението и тежестта на заболяването.

Фигура 4

Болест на Крон: потенциални ефекти целият стомашно-чревен тракт, особено червата.



### Клинични симптоми

Чревни признаци - симптомите са хетерогенни, но класическите случаи включват диария в продължение на повече от шест седмици, лош апетит, болка в корема (по-често при деца) и/или загуба на тегло при всяка възрастова група. Подобни симптоми трябва да предизвикат съмнения, особено при младите хора. Най-честият признак

е хроничната диария. Кръв и/или слуз в изпражненията може да се наблюдава при 40-50% от хората с болест на Крон. Болестта на Крон може да се проявява като нисък ръст или забавяне на сексуалното развитие.

### Системни признаци

Те включват физическо неразположение, анорексия и повишена температура.

### Чревни усложнения

Най-често срещаните усложнения са чревна стеноза и интраабдоминален абсцес. Перфорацията и рефракторната масивна хеморагия са явни показания за хирургична интервенция, макар че възникват рядко.

### Допълнителни чревни усложнения

Често се засягат и другите системи: скелетът, очите, черният дроб и кожата. При хора с болест на Крон често се срещат остеопороза и остеопения, а при лицата със синдром на Търнър рискът от фрактури е по-голям, отколкото при общата популация.

### Диагностициране

Първата стъпка за поставянето на диагноза е снемането на точна и пълна медицинска анамнеза. Наличието на нисък ръст или по-малка скорост на растеж, отколкото очакваната при синдром на Търнър, могат да предположат изключването на други патологии от рода на възпалителни чревни заболявания.

Диагнозата се поставя въз основа на съвместими клинични признаци, радиологична оценка на тънките черва, ендоскопия на илеоколона и горната част на стомашно-чревния тракт при деца с патологични изследвания при биопсия на лигавицата и изключване на други причини за хронични чревни възпаления.

При биопсия характеристиките на болест на Крон са хроничен възпалителен процес и, за разлика от улцерозния колит, той е локализиран. Наличието на гранулом е специфично при болест на Крон.

### Терапия

Терапията се базира на фармакологични, хранителни и, където е подходящо, хирургични интервенции, не само за облекчаване на симптомите, но и за оптимизиране на растежа, улесняване на нормалното социално развитие и избягване на свързаните с болестта усложнения в дългосрочен план.

Общите принципи за лечение на активна болест на Крон са свързани с активността, мястото (илеус, черва или смесено) и поведението на болестта. Тежестта на болестта на Крон се установява по-трудно, отколкото тази при улцерозен колит. Изборът на терапия е индивидуален. При някои пациенти с леки симптоми е вариант и да не се предприеме лечение.

Понастоящем лечението на болестта на Крон се поема от гастроентеролозите. Бързо се появяват нови лекарства и симптоматично облекчение може да се постигне с лекарствена терапия. Хирургична интервенция трябва да се обмисли само за определени случаи.

## Общи принципи на терапия при възпалителни чревни заболявания

През последните години бе постигнат значителен успех в ранното диагностициране и агресивната терапия на възпалителните чревни заболявания.

За лечението на възпалителни чревни заболявания се използват различни лекарства: кортикостероиди на базата на аминосалицилати и бугезонид, имunosupресивни средства (азатиоприн, 6-меркартопурин, метотрексат, такролимус, циклоспорин), и анти-TNF вещества (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб).

При тези пациенти трябва да се спазват хранителните указания и показанията за хирургични интервенции (напр. резекции, операции при перитонеални заболявания и консервативни интервенции от рода на стриктиропластики).

## Чревни телангиектазии

Пресметнато е, че случаите на поява на стомашно-чревна хеморагия при синдром на Търнър са около 7%. Пациентите със синдром на Търнър показват увеличена честота на случаи на стомашно-чревни кръвоизливи в резултат на чревни телангиектазии, възпалително чревно заболяване и портална хипертония. Чревната телангиектазия е една от клиничните прояви на синдром на Търнър, която може да доведе до стомашно-чревен кръвоизлив. В литературата се съобщават различни случаи. При синдром на Търнър стомашно-чревните съдови аномалии трябва да се считат за диагностична хипотеза в случай на болка в корема.

Чревните телангиектазии представляват съдови лезии на стомашно-чревния тракт, които могат да са източник на кръвоизлив в горната или долната част на стомашно-чревния тракт. Това е заболяване, което обхваща няколко точки, и може да засегне целия храносмилателен тракт. Хората с дуоденална телангиектазия имат по-голям риск от йеюнални или илеални лезии.

### *Клинични симптоми*

Клиничната проява варира от асимптоматични случаи и анемия поради дефицит на желязо до остро или рецидивиращо кървене.

### *Диагностициране*

При пациенти със синдром на Търнър и анемия трябва да се извърши ендоскопия, дори ако няма признаци на активно стомашно-чревно кървене.

Ендоскопията с безжична капсула е полезен диагностичен инструмент за откриване на малки съдови лезии в червата, които са точка за по-точно определяне на прогноза и стратегия за лечение. Капсулната ендоскопия има по-голяма чувствителност за откриване на източника на кървене при пациенти с неизяснено стомашно-чревно кървене.

### *Терапия*

Периодичното кървене, причинено от телангиектазия, може да да бъде повлияно от прогестерон и корекцията на хормонално-заместващата терапия може да ограничи необходимостта от хирургична операция.

При пациенти със синдром на Търнър може да възникне спонтанна регресия на чревната телангиектазия, наблюдавана при тях, и да допринесе за подобряване на прогнозата с възрастта.

След поставянето на диагноза, последващите хеморагии, които може да възникнат, могат да бъдат овладени по консервативен начин.

Пациентите със синдром на Търнър показват увеличена честота на случаи на стомашно-чревни кръвоизливи в резултат на чревни телангиектазии, възпалително чревно заболяване и портална хипертония. Чревната телангиектазия е една от клиничните прояви на синдром на Търнър, която може да доведе до стомашно-чревен кръвоизлив.

В литературата се съобщават различни случаи. В случай на коремна болка при синдром на Търнър, трябва да се вземат предвид стомашно-чревни съдови аномалии като диагностична хипотеза.

## Препоръки

Като популация с висок риск, момичетата и жените със синдром на Търнър трябва да бъдат изследвани за възпалителни чревни заболявания:

- Възпалително чревно заболяване трябва да се има предвид при лица с чревни симптоми, като хронична диария, болка в корема, кръв и/или слуз в изпражненията. Хроничната диария е най-честият признак при възрастните, докато болката в корема е най-честият признак при децата.
- Общите признаци за съмнение за възпалително чревно заболяване могат да са лош апетит и/или загуба на тегло във всяка възрастова група. Подобни симптоми трябва да са повод за съмнение особено при младите хора.
- Скрининг за възпалително чревно заболяване трябва да се извършва при наличие на нисък ръст или по-ниска скорост на ръст, отколкото очакваната според графиките при синдром на Търнър.
- Лицата със синдром на Търнър и възпалително чревно заболяване трябва да се насърчават да участват активно в терапевтичните решения.
- При лица с улцерозен колит най-доброто решение е оценката от гастроентеролог и колоректална хирургична интервенция.

## Благодарности

Благодаря на Проф. Massimo Campieri, Д-р Paolo Gionchetti и Д-р. Stefano Nobili (катедра по вътрешни болести и гастроентерология, Болонски университет, болница S.Orsola-Malpighi, Болоня, Италия) за изключителния им принос.

## Литература

1. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J 1998 Morbidity in Turner syndrome. *J. Clin Epidemiol* 51:147-158.
2. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JAH 2002 Turner's syndrome in adulthood. *Endocrine Rev* 23:120-140.
3. Bondy CA for the The Turner Syndrome Consensus Study Group 2007 Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 92:10-25.
4. Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, Danesi HM, Culasso F, Mazzanti I, Petri A, Bona G 2002 Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 87(12):5495-8.
5. Price W 1979 A high incidence of chronic inflammatory bowel disease in patients with Turner's syndrome. *Journal of Medical Genetics* 16:263-266.
6. Hayward PAR, et al. 1996 Inflammatory bowel disease and the X chromosome. *QJ Medicine* 89:713-718.
7. Vermeire S, et al. 2001 Evidence for inflammatory bowel disease of a susceptibility locus on the X chromosome. *Gastroenterology* 120(4):834840.
8. European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) 2006 European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definition and diagnosis, current management, special situations. *Gut* 55(Suppl 1):1-58.
9. European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) 2008 European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis, current management, special situations. *Journal of Crohn's and Colitis* vol2 (Issue 1):1-98.



ГЛАВА

17

# Ролята на черния дроб при синдром на Търнър

DOMINIQUE ROULOT  
(ДОМИНИК РУЛО)  
г-р, професор  
отделение по хепатология,  
болница „Авицена“  
Бобини, Франция



## Резюме

Отклонения в резултатите от чернодробните изследвания често се срещат при хора със синдром на Търнър. Промени, които се откриват в клетките на черния дроб при пациенти със синдром на Търнър, могат да се обяснят с един или повече различни механизми. Стеатозата, стеатофиброзата и стеатохепатитът (вижте речника) са често срещани, причинени от метаболизма заболявания, които обикновено се свързват със свръхтегло. Значимите архитектурни промени, в това число две специфични, но редки заболявания, наречени нодуларна регенеративна хиперплазия и цироза, могат да са свързани с тежки усложнения. Архитектурните промени често се свързват със съдови нарушения на черния дроб и другите органи. И накрая, относително често се срещат промени на жлъчния канал, склерозиращ холангит с малък канал (заболяване на жлъчните пътища). Заместващата терапия с естроген не причинява чернодробна токсичност и не е противопоказана при пациенти с повишени нива на чернодробни ензими. При пациенти със синдром на Търнър се препоръчва редовно изследване на чернодробните ензими (чрез кръвни изследвания) за ранното откриване на потенциални чернодробни проблеми.

### Ключови думи

Стеатохепатит, нодуларна регенеративна хиперплазия; съдово чернодробно заболяване, билиарни лезии

## Въведение

Проблемите с черния дроб са чести при възрастни пациенти със синдром на Търнър. Наличието на отклонения в чернодробните изследвания (особено повишаване на аминоктрасферазите, гама глутамил трансферазата и алкалин фосфатазата) варира от 20 до 80%, в зависимост от възрастта на пациента, като най-високи стойности се наблюдават при най-възрастните пациенти (1; 4–5).

Много причини могат да доведат до отклонения в чернодробните изследвания при пациенти със синдром на Търнър. Първо трябва да се изключат всички общи причини за чернодробни проблеми, като вирусен хепатит или хроничен алкохолизъм; тяхната честота не е увеличена при синдром на Търнър в сравнение с общата популация. Предполага се, че както прекомерното тегло, така и заместващата терапия с естроген причиняват повишение на чернодробните ензими (2–3). Въпреки че терапията с естроген определено не е причина за чернодробна токсичност при лица със синдром на Търнър, прекомерното тегло е една от най-честите причини за отклонения в чернодробните изследвания при жени със синдром на Търнър.

От дълго време липсват цялостни проучвания на ролята на черния дроб при синдром на Търнър, което е в противоречие с относително високия брой на съобщения за случаи или епидемиологични проучвания (6–10). Наскоро едно проучване на кохорта със системно хистопатологично изследване анализира хистологичните характеристики, причини и прогнози за ролята на черния дроб при пациенти със синдром на Търнър (11). Резултатите от това проучване показват,

че тежките чернодробни усложнения, като портална хипертония, са редки, но възможни при пациенти със синдром на Търнър. Затова в проследяването на жени със синдром на Търнър трябва систематично да се включват чернодробни изследвания, които водят до по-специфични тестове в случай на открити промени в резултатите от изследванията.

## Хепатични лезии и механизми на чернодробните проблеми

Чернодробните проблеми при пациенти със синдром на Търнър в повечето случаи са асимптоматични и се откриват по време на системните кръвни изследвания. Като правило диагностицирането на синдром на Търнър предшества чернодробните проблеми, но в някои случаи аномалните чернодробни изследвания могат до доведат до поставянето на диагноза за синдром на Търнър.

Хепатичните хистологични промени, съобщавани при пациенти със синдром на Търнър, са различни и включват минимални отклонения (12), стеатоза (13), стеатохепатит (3), билиарни проблеми (13–16), цироза (6–8) и нодуларна регенеративна хиперплазия (9–10, 17–18). В повечето първоначални проучвания механизмите и прогнозите за чернодробно заболяване не са изследвани, но изглежда последствията от чернодробните проблеми могат понякога да са сериозни (12). Съответно при пациенти със синдром на Търнър се съобщава за пет

пъти по-голям риск от „цироза“ в сравнение с контролната група пациенти (19). В споменатото по-горе проучване на кохорта, в което на повечето пациенти е направена чернодробна биопсия, се идентифицират три принцитни вида лезии (Фигура 1). Стеатоза се среща най-често и механизмът на развитието ѝ започва да се изяснява. За другите две лезии, архитектурните промени с нодуларни образувания и билиарните лезии, патофизиологичният механизъм остава хипотетичен.

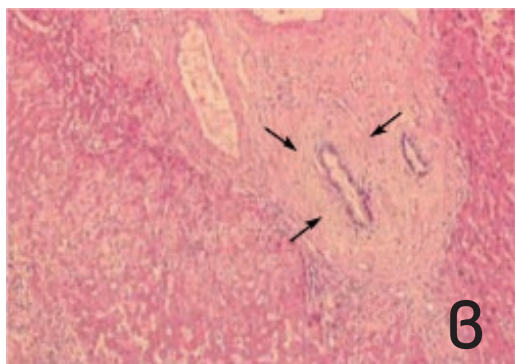
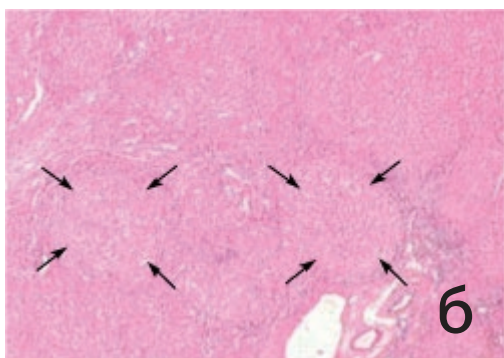
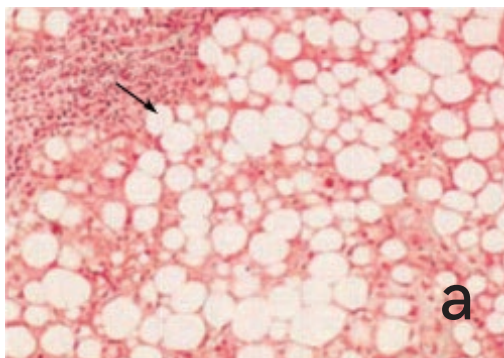
### *Чернодробна стеатоза или омазнен черен дроб*

Стеатозата е част от групата на несвързаните с алкохол мастни чернодробни заболявания, които включват спектър от чернодробни увреждания, наподобяващи индуцирано от алкохол чернодробно заболяване при пациенти, които не пият много. Не свързаните с алкохол мастни чернодробни заболявания включват стеатозата сама по себе си, която има доброкачествен характер, и стеатохепатит, който евентуално може да е свързан с фиброза (белези на черния дроб) и развитие до цироза. Хистопатологични (изследване на биопсия на черен дроб под микроскоп) характеристики на несвързано с алкохол мастно чернодробно заболяване се откриват при някои пациенти със синдром на Търнър. Наскоро прекомерното тегло и синдромът на инсулинова резистентност бяха признати като честа причина за несвързано с алкохол мастно чернодробно заболяване (20–21). Тъй като при пациенти със синдром на Търнър често се среща прекомерно тегло, определено от индекс на телесната маса (ИТМ) над 25 kg/m<sup>2</sup>, и диабет (19; 22–23), вероятно тези хепатични лезии отразяват същите патофизиологични механизми, каквито са при пациентите със свръхтегло без синдром на Търнър (24).

### Фигура 1

Трите главни лезии, наблюдавани при синдром на Търнър

- а) Стеатоза (стрелката сочи мастна вакуола).
- б) Архитектурни промени, тук нодуларна регенеративна хиперплазия (стрелките разграничават два възела).
- в) Билиарни лезии (стрелките посочват концентрична фиброза, обкръжаваща жлъчния канал).



### Чернодробни архитектурни промени и нодуларни образувания

Обикновено черният дроб изглежда много характерно при биопсия – с други думи архитектурата на тъканта е подобна при различни хора. Въпреки това при някои пациенти със синдром на Търнър могат да се наблюдават значителни архитектурни промени. Те включват цироза, определяна като множество малки паренхимални възли с ануларна фиброза (наблюдавана при биопсия на черен дроб) и нодуларна регенеративна хиперплазия. Последната се определя като наличие на множество малки паренхимални възли без ануларна фиброза. В частност промените в интрахепаталните портални вени, включително тромбоза, изтъняване на интимата или пълно запушване и замяна с фиброзни белези, съдържащи многобройни съдове, често се свързват с архитектурни промени на черния дроб; те се считат за характеристики на облитеративна портална венопатия (25). Редица находки предполагат, че първичното съдово усложнение е причината за описаните по-горе архитектурни промени. И накрая, цироза без доказателства за известна причина за хронично чернодробно заболяване при пациенти със синдром на Търнър може да отговаря на краен стадий на съдово заболяване. Съдовите аномалии (в това число коарктация на аортата, аортна бикуспидия, аневризма на мозъчните съдове и стомашно-чревна телангиектазия) се срещат често при синдром на Търнър (26-28) и по-често при пациенти със значителни архитектурни промени (11). Следователно някои хепатични промени при пациенти със синдром на Търнър могат да са част от общо заболяване, обхващащо съдове от различен вид, с различни размери и местоположение. Вроденият произход е вероятна хипотеза, която обяснява това съдово заболяване.

### *Билиарни лезии*

Макар че билиарна атрезия (състояние, при което няма възможност за екскреция на жлъчката) е съобщена само при едно дете със синдром на Търнър (15), невъзпалителна, концентрична фиброза на малките интрахепатални жлъчни канали, първичен склерозиращ холангит често се открива при възрастни пациенти със синдром на Търнър. Пациентите със синдром на Търнър имат по-голяма от очакваната честота на възпалително чревно заболяване (29), състояние, което често се свързва с първичен склерозиращ холангит. Въпреки това склерозиращият холангит предимно засяга екстрахепаталните жлъчни пътища, докато при пациентите със синдром на Търнър са засегнати само интрахепаталните жлъчни канали. Освен това обикновено не се съобщава за свързано възпалително чревно заболяване при пациенти със синдром на Търнър и билиарни лезии. Тези находки сочат, че промените (наричани дуктална фиброза) при пациенти със синдром на Търнър са причинени от различен (патофизиологичен) механизъм от този на първичния склерозиращ холангит. Фиброза на жлъчните канали често възниква при пациенти с увредени артериоли близо до жлъчните канали (30). Следователно концентричната билиарна фиброза може да е свързана с промяна на кръвоснабдяването.

Холангит и дуктопения (намален брой на жлъчни канали в черния дроб), които също са описани при пациенти със синдром на Търнър (11), са чести характеристики при пациенти с първична билиарна цироза. Честотата или броят на случаите на първична билиарна цироза при синдром на Търнър никога не е изследвана, освен факта, че билиарните проблеми и първичната билиарна цироза при синдром на Търнър имат някои сходни черти (31). И при двете заболявания холестазата е свързана

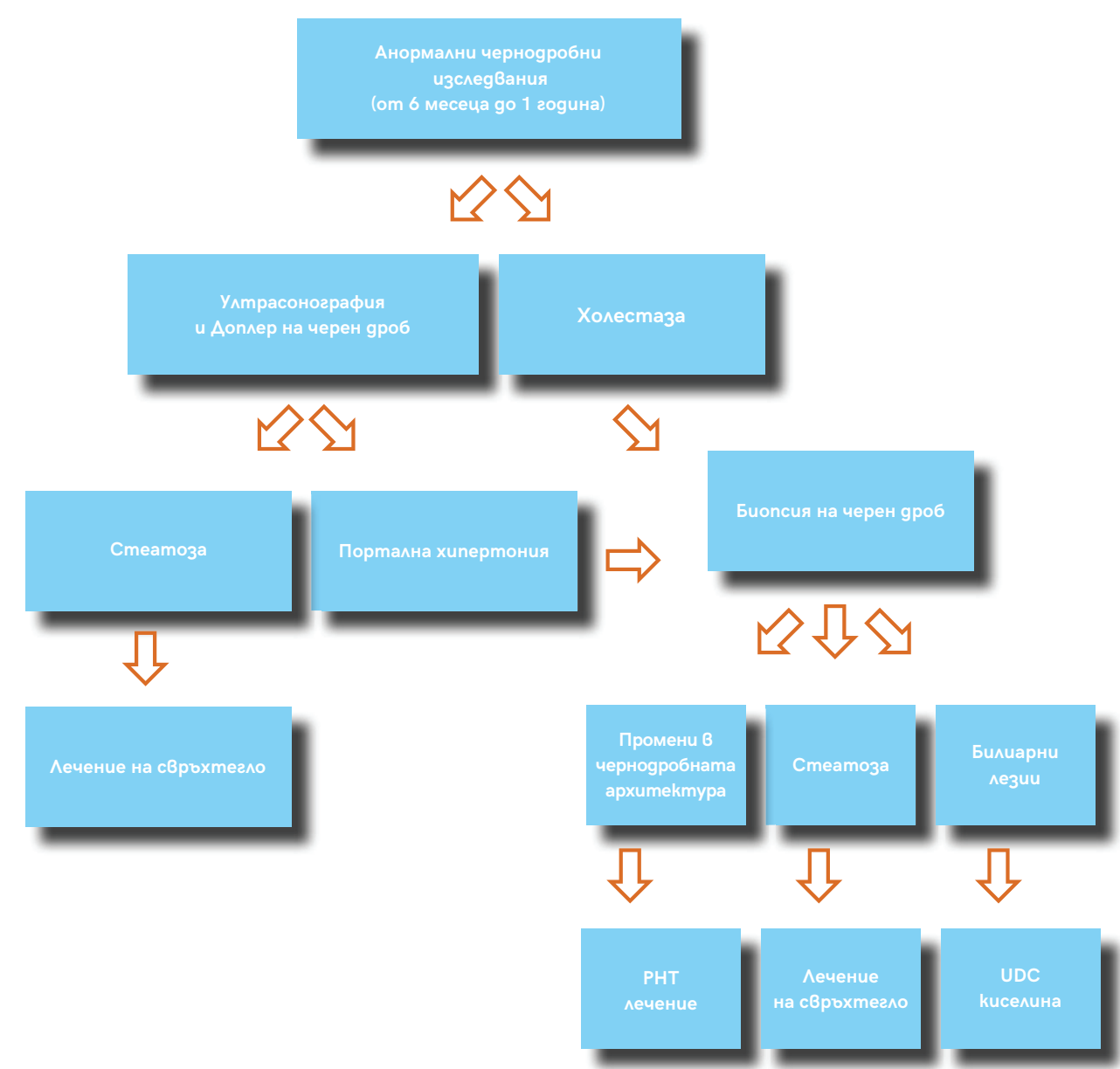
с възрастта, както и двете заболявания са свързани с автоимунни нарушения. Дори повече, едно скорошно проучване съобщава за значително по-често срещана монозомия на Х хромозома при пациенти с първична билиарна цироза, отколкото в контролната група (32).

### *Ролята на терапията с естроген*

Индуцираната от естроген хепатотоксичност (чернодробна токсичност) се предполага, че е главната причина за отклонения при чернодробни изследвания при пациенти със синдром на Търнър, които получават хормона-заместваща терапия (33–34). Причинната връзка на естрогените обаче никога не е била ясно определена. Независимо от това дали пациенти със синдром на Търнър се лекуват с естрогени, или не (11), съобщава се както за промени в чернодробните изследвания, така и за чернодробни архитектурни промени. Освен това тези промени не се подобряват при спиране на заместващата терапия (1; 10). Следователно не се налага прекъсване на заместващата терапия. Дори повече, редица проучвания демонстрират полезен ефект на естествените естрогени върху чернодробната функция при пациенти със синдром на Търнър (4; 35–37).

Фигура 2

Диаграма за лечение на чернодробни проблеми при пациенти със синдром на Търнър. Съкращения, използвани във фигурата: PHT: портална хипертония, UDC: Урсодезоксихолева киселина.



## Резултатите от чернодроб- ните проблеми

*Естествена история на  
чернодробните проблеми при  
пациенти със синдром на Търнър*

Към днешна дата само едно проучване съобщава за дългосрочно проследяване на пациенти със синдром на Търнър и чернодробни проблеми. В това проучване на кохорта пациентите, насочени към отделения по чернодробни заболявания поради аномални чернодробни изследвания, се проследяват средно девет години (11). В повечето случаи чернодробният проблем не прогресира до явно чернодробно заболяване. Големи усложнения са наблюдавани при трима пациенти; всички те имат чернодробни архитектурни промени. Единият пациент е починал в резултат на неконтролиран рефракторен асцит. При втория пациент е наблюдавано неконтролиран венозен кръвоизлив от езофагуса, което е наложило чернодробна трансплантация шест години след диагностицирането на чернодробния проблем. Третият пациент е преминал през хирургична интервенция (портокавален шънт) заради повтарящ се венозен кръвоизлив от езофагуса. В заключение може да се каже, че сериозните чернодробни усложнения не са чести при пациенти със синдром на Търнър и се наблюдават само в случай на значителни архитектурни промени.

*Резултат при лечение  
с урсодезоксихолева киселина*

Урсодезоксихолева киселина често се препоръчва при билиарно заболяване, главно при пациенти с първична билиарна цирроза (38). Тъй като билиарен проблем може да се появи при около две трети от пациентите със синдром на Търнър с повишени чернодробни ензими, особено в случай на холестатичен профил, често се предписва лечение с урсодезоксихолева киселина. Това лечение се е доказало като ефективно, поне при биологични тестове. В едно проучване нивата на серумна аминотрансфераза и алкалин фосфатаза се връщат към нормалните след няколко седмици лечение при повечето пациенти, получаващи урсодезоксихолева киселина, въпреки че чернодробният ензим гама глутамил трансфераза остава леко повишен (11). Лечението с урсодезоксихолева киселина няма полезен ефект при биологични тестове на пациенти с чернодробни архитектурни промени. Въпреки че положителният ефект на урсодезоксихолевата киселина върху анатомичните лезии все още не е документиран, при липсата на контролно проучване не може да се изключи предположението, че прогресирането на чернодробните лезии може да се забавя от лечението с урсодезоксихолева киселина. В заключение, терапията с урсодезоксихолева киселина може да има известен полезен ефект при пациенти със синдром на Търнър, които имат билиарни лезии и нямат промяна на чернодробната архитектура.



## Лечение на пациенти със синдром на Търнър и персистиращи повишени чернодробни ензими

### Първоначална оценка

Първоначалната оценка на пациент със синдром на Търнър с аномални чернодробни изследвания (в продължение на повече от шест месеца) трябва да включва ултразвуково изследване на корема и оценка на кръвния поток чрез Доплер за откриване на хепатални възли, портална хипертония и/или чернодробна стеатоза. В случай на изолиран холестатичен синдром с нормален резултат от ултразвуковото изследване, трябва да се опита лечение с урсодезоксихолева киселина. Ако ултразвуковото изследване открие признаци на хепатична стеатоза, налага се лечение на метаболичния синдром, за да се избегнат усложнения, наблюдавани при несвързано с алкохол мастно чернодробно заболяване. То включва главно загуба на тегло. (Фигура 2)

При наличие на признаци на портална хипертония (високо кръвно налягане в черния дроб) при ултразвуково изследване (макар че това е среща рядко), трябва да се проведе хистологично изследване на черния дроб (биопсия на черния дроб). Ако са

налице чернодробни архитектурни промени, ендоскопията на горния стомашно-чревен тракт ще установи наличието или липсата на езофагеални варици, които изискват или дългосрочно лечение с  $\beta$ -блокери, или лигиране на вариците. Лечението на стеатохепатит и билиарни лезии се основава на корекция на метаболичния синдром и дългосрочно предписване на урсодезоксихолева киселина.

### Последващо наблюдение

За всички пациенти със синдром на Търнър и аномални чернодробни ензими се препоръчва два пъти годишно да се правят кръвни изследвания на черния дроб и преброяване на кръвните клетки. При пациенти, на които не е направена биопсия на черния дроб при първоначалната оценка, които имат персистиращи повишени чернодробни ензими в продължение на повече от 6-12 месеца, независимо от корекцията на метаболичния синдром и лечението с урсодезоксихолева киселина, трябва да се обмисли биопсия на черния дроб. При чернодробни архитектурни промени веднъж годишно трябва да се извършва ултразвуково изследване на корема и ендоскопия на горния стомашно-чревен тракт на всеки три години за откриване на признаци на портална хипертония.

## Речник

**Асцит:** Излишна течност в пространството между тъканите, обвиващи корема и коремните органи.

**Биопсия:** Парче тъкан, взето от орган – например биопсия на черен дроб.

**Билиарна атрезия:** Състояние, при което чернодробните жлъчни канали са блокирани или липсват.

**Холестаза:** Състояние, при което жлъчката не може нормално да тече в черния дроб или да изтича от черния дроб към червата.

**Цироза:** Следствие от хронично чернодробно заболяване, което се характеризира с замяна на нормалната чернодробна тъкан с белези (фиброза), обкръжаващи нодуларните области на чернодробната тъкан.

**Езофагеални варици** – изключително силно дилатирани вени в лигавицата на езофагуса. Те най-често са следствие от портална хипертония, каквато може да се наблюдава при цироза; пациентите с езофагеални варици имат склонност към развитие на кръвоизлив.

**Нодуларна регенеративна хиперплазия:** Определя се като наличие на множество малки възли чернодробна тъкан, които не са заобиколени от фиброза.

**Портална хипертония:** Анормално високо кръвно налягане в порталната вена – голямата вена, която доставя кръв от червата в черния дроб.

**Първична билиарна цироза:** Автоимунно заболяване на черния дроб, характеризиращо се с бавно прогресивно разрушаване на малките жлъчни канали.

**Склерозиращ холандит:** Хронично чернодробно заболяване, причинено от прогресивно възпаление и покриване с белези на чернодробните жлъчни канали.

**Стеатоза:** Наричана също мастна промяна; това е процесът, описващ анормалното задържане на липиди в чернодробните клетки. Отразява нарушаването на нормалните процеси на синтез и елиминиране на триглицеридите. Прекомерните липиди се натрупват във везикулите, които изместват цитоплазмата.

## Литература

1. Sylven I, Hagenfeldt K, Brondum-Nielsen K, von Schoultz B. Middle-aged women with Turner's syndrome. Medical status, hormonal treatment and social life. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991;125:359-65.
2. Larizza D, locatelli M, vitali I, vigano C, Calcaterra v, Tinelli C, Sommaruga MG, Bozzini A, Campani R, Severi F. Serum liver enzymes in Turner syndrome. *Eur J Pediatr* 2000;159:143-8.
3. Salerno M, Di Maio S, Gasparini N, Rizzo M, Ferri P, vajro P. Liver abnormalities in Turner syndrome. *Eur J Pediatr* 1999;158:618-23.
4. Elsheikh M, Hodgson HJ, Wass JA, Conway GS. Hormone replacement therapy may improve hepatic function in women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:227-31.
5. El-Mansoury M, Berntorp K, Bryman I, Hanson C, Innala E, Karlsson A, landin-Wilhelmsen K. Elevated liver enzymes in Turner syndrome during a 5-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:48590.
6. Friedman E, Theodor E, Austein A, Sack J. [Cirrhosis in Turner's syndrome]. *Harefuah* 1980;98:210-1.
7. Krivosheev AB. [Development of liver cirrhosis in a female patient with Shereshevskii-Turner syndrome]. *Klin Med (Mosk)* 1990;68:95-6.
8. Idilman R, De Maria N, Colantoni A, Kugelmas M, van Thiel DH. Cirrhosis in Turner's syndrome: case report and literature review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:707-9.
9. de Iedinghen v, levillain P, Besson I, Palazzo I, Fabre M, Salvain C, Morichau-Beauchant M. [Nodular regenerative hyperplasia of the liver and Turner syndrome]. *Gastroenterol Clin Biol* 1994;18:898-9.
10. Thevenot T, Dhote R, Tulliez M, Baverel F, Permal S, Rabineau D, Christoforov B. [Turner syndrome and nodular regenerative hyperplasia of the liver]. *Ann Med Interne (Paris)* 1998;149:295-6.
11. Roulot D, Degott C, Chazouilleres O, Oberti F, Cales P, Carbonell N, Benferhat S, Bresson-Hadni S, valla D. vascular involvement of the liver in Turner's syndrome. *Hepatology* 2004;39:239-47.
12. Albareda MM, Gallego A, Enriquez J, Rodriguez JL, Webb SM. Biochemical liver abnormalities in Turner's syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1037-9.
13. Floreani A, Molaro M, Baragiotta A, Naccarato R. Chronic cholestasis associated with Turner's syndrome. *Digestion* 1999;60:587-9.
14. Gardner IL. Intrahepatic bile stasis in 45,X Turner's syndrome. *N Engl J Med* 1974;290:406.
15. Molland EA, Purcell M. Biliary atresia and the Dandy-Walker anomaly in a neonate with 45,X Turner's syndrome. *J Pathol* 1975;115:227-30.

16. Andrade RJ, Alcantara R, Fraile JM, Iazo MD, Iltis A, Carmona C, Franquelo E. [Chronic asymptomatic intrahepatic cholestasis associated with Turner's syndrome]. *Gastroenterol Hepatol* 1995;18:375-8.
17. Szekeley AM, Franco D, Dupuy JM, Job JC. [Liver anomalies with portal hypertension associated with Turner's syndrome]. *Arch Anat Cytol Pathol* 1976;24:311-6.
18. Garavelli I, Donadio A, Banchini G, Fornaciari G, Plancher AC, Franchi F, Gardini G. Liver abnormalities and portal hypertension in Ulrich-Turner syndrome. *Am J Med Genet* 1998;80:180-2.
19. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 1998;51:147-58.
20. Vajro P, Fontanella A, Perna A, Orso G, Tedesco M, De Vincenzo A. Persistent hyperaminotransferasemia resolving after weight reduction in obese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;125:239-41.
21. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thilbault V, Theodorou I. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117-23.
22. Corel IJ, van den Broeck J, Rongen-Westerlaken C, Massa G, Wit JM. Body weight in children with Turner syndrome treated with growth hormone. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:957-62.
23. Blackett PR, Rundle AC, Frane J, Blethen SL. Body mass index (BMI) in Turner Syndrome before and during growth hormone (GH) therapy. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:232-5.
24. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006;43:S99-S112.
25. Wanless IR. Vascular disorders. In: MacSween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ, Burt AD, Portmann BC, eds. *Pathology of the liver*. London: Churchill Livingstone, 2002:539-65.
26. Mazzanti I, Cacciari E. Congenital heart disease in patients with Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner Syndrome (ISGTS). *J Pediatr* 1998;133:688-92.
27. Mazzanti I, Prandstraller D, Tassinari D, Rubino I, Santucci S, Picchio FM, Forabosco A, Cacciari E. Heart disease in Turner's syndrome. *Helv Paediatr Acta* 1988;43:25-31.
28. Prandstraller D, Mazzanti I, Picchio FM, Magnani C, Bergamaschi R, Perri A, Tsingos E, Cacciari E. Turner's syndrome: cardiologic profile according to the different chromosomal patterns and long-term clinical follow-up of 136 nonpreselected patients. *Pediatr Cardiol* 1999;20:108-12.
29. Weinrieb IJ, Fineman RM, Spiro HM. Turner syndrome and inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1976;294:1221-2.
30. Fukuzumi S, Moriya Y, Makuuchi M, Terui S. Serious chemical sclerosing cholangitis associated with hepatic arterial 5FU and MMC chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 1990;16:251-5.
31. Milkiewicz P, Heathcote J. Primary biliary cirrhosis in a patient with Turner syndrome. *Can J Gastroenterol* 2005;19:631-3.
32. Invernizzi P, Miozzo M, Battezzati PM, Bianchi I, Grati FR, Simoni G, Selmi C, Watnik M, Gershwin ME, Podda M. Frequency of monosomy X in women with primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2004;363:533-5.
33. Hannaford PC, Kay CR, Vessey MP, Painter R, Mant J. Combined oral contraceptives and liver disease. *Contraception* 1997;55:145-51.
34. Lindberg MC. Hepatobiliary complications of oral contraceptives. *J Gen Intern Med* 1992;7:199-209.
35. Gravholt CH, Naeraa RW, Fisker S, Christiansen JS. Body composition and physical fitness are major determinants of the growth hormone/insulin-like growth factor axis aberrations in adult Turner's syndrome, with important modulations by treatment with 17 beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2570-7.
36. Guttman H, Weiner Z, Nikolski E, Ish-Shalom S, Itskovitz-Eldor J, Aviram M, Reisner S, Hochberg Z. Choosing an estrogen replacement therapy in young adult women with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:159-64.
37. Koulouri O, Ostberg J, Conway GS. Liver dysfunction in Turner's syndrome: prevalence, natural history and effect of exogenous estrogen. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:306-10.
38. Corpechot C, Carrat F, Bahr A, Chretien Y, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2005;128:297-303.

ГЛАВА

18

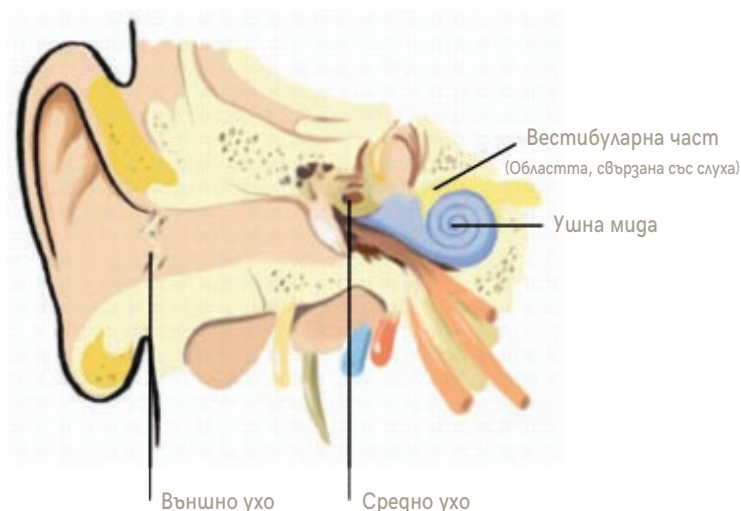
# Слух и заболявания на средното ухо при синдром на Търнър

MALOU HULTCRANTZ  
(МАЛУ ХУЛТКРАНЦ)  
д-р, д.м., професор  
катедра по отоларингология,  
Каролински институт  
Стокхолм, Швеция



## Ухото и слухът

При лица с генетична липса на една X хромозома, има липса на естроген, женският полов стероиден хормон, или неговите нива са много ниски поради загуба на функцията на яйчниците. При синдром на Търнър често се срещат и проблеми със слуха и те са добавени към другите възникващи симптоми. Един шведски екип през 1969 година направи първоначално описание на свързаната със синдрома загуба на слуха (1). След това редица проучвания потвърдиха тази находка. Тъй като е налице липса на естроген, има индикации, че естрогените може би влияят върху ухото и слуха, но връзката не е изследвана докрай. Естрогените действат чрез два рецептора – естрогенен рецептор алфа (ERα) и бета (ERβ). Експресията на тези рецептори варира в различните тъкани, както и между видовете. Доказано е, че те присъстват във вътрешното ухо както при хората, така и при гризачите, което като цяло дава основание да се смята, че естрогенът има ефект върху слуха (2-3). До момента не е доказано някой друг полов хормон да оказва директно влияние върху ухото и слуха. От началото на 80-те години на момичетата със синдром на Търнър се предлага лечение с растежен хормон за увеличаване на скоростта на растеж и естрогени за стимулиране на появата на вторични полови женски белези. Не е възможно все още да се изследва влиянието на тази хормонална терапия върху слуха на по-късен етап от живота, тъй като тези момичета едва сега достигат възрастта, в която започва загуба на слуха.



### Анатомия на ухото

Ухото се състои от три части – външно ухо (външното ухо и ушният канал), което през тъпанчевата мембрана води до средното ухо, включващо слуховите костици. Вътрешното ухо включва ушната мига (слухът) и вестибуларни части (органи на равновесието). Кохлеарният нерв и на двете части преобразува информацията в мозъка.

При синдром на Търнър могат да бъдат засегнати и трите части.

### Външно ухо

Характерни са ниско разположените уши и широкият ушен канал, което обаче не влияе на слуха. (Фигура 1).

## Фигура 1

Младо момиче със синдром на Търнър и разположени ниско уши (стрелката).



## Средно ухо

При синдром на Търнър често се среща повтарящ се среден отит (Otitis Media, OM) (инфекция на ухото), който започва през ранното детство (на възраст <6 месеца) и продължава до късното юношество; той е по-разпространен от другите видове отити при предразположени към тях деца. Не е необичайно на момиче с нисък ръст и чести случаи на среден отит да бъде директно поставена диагнозата синдром на Търнър, ако не е бил диагностициран преди това. След това момичето трябва да бъде насочено към ендокринолог и хромозомен тест ще открие синдрома. Причината за повтарящия се OM все още е неизвестна, но забавянето на растежа на темпоралната кост (част от черепа, съдържаща вътрешното ухо) може да е от значение. Уместно е агресивно лечение на средния отит и трябва да се обмисли поставяне на вентилационни тръбички (грозмети). Важно е също и внимателното проследяване (4). При млади момичета със синдром на Търнър са изследвани нивата на имуноглобулините (протеините на имунната система), наречени IgG, IgA, IgM, IgD и четирите подкласа на IgG, както и субпопулациите на Т- и В-лимфоцитите (бели кръвни клетки, които също са ангажирани с имунната система), за да се определи дали някакъв дефицит в имунната система би могъл да е причината за този голям брой случаи на среден отит. Не е открит важен имунологичен дефицит, който би могъл да обясни големия брой случаи на OM (5).

Дори ако се лекува според указанията, в някои случаи засегнатите уши ще доведат до хронични ушни проблеми. Тези заболявания на средното ухо могат да доведат до загуба

на слуха, както и до последващи проблеми с ушни течения, разрушаване на слуховите костици, перфорации на тъпанчевата мембрана и др. (Фигура 2). Тези хронични последици могат да бъдат коригирани по хирургичен път, тъй като вътрешното ухо остава незасегнато. Пациентите с хронични проблеми на средното ухо трябва да бъдат оперирани без отлагане с цел предотвратяване на бъдещи проблеми.

Честотата на случаите на OM обикновено намалява след юношеската възраст и не се среща често при млади и по-възрастни жени със синдром на Търнър.

## Вътрешно ухо

Във вътрешното ухо могат да се развият два проблема. При първия голяма част от възрастните жени със синдром на Търнър развиват сензонеурална загуба на слуха към средните честоти („потопяне“). Възможно е причината да е генетична, тъй като „потопянето“ обикновено е свързано с различните фенотипи (по-разпространено сред жени с 45,X и кариотипи с изохромозома) (Фигура 3а). В аудиограмата „потопянето“ се открива най-често в районите с честота 1,5 и 2 kHz. Смята се, че местонахождението на гена (локусът) за нарушаване на слуха при синдром на Търнър е в р-рамата на X-хромозомата (6). „Потопянето“ първо се визуализира в аудиограмата при момичета на възраст 6 години. Това обикновено не представлява проблем при момичетата със синдром на Търнър, тъй като високочестотният диапазон остава незасегнат. „Потопянето“ обаче прогресира с времето (загълбочава се) и на по-късен етап от живота може да доведе до проблеми със слуха (Фигура 3 б). Наличието на „потопяне“ е особено силен предсказател за бъдещо

влошаване на слуха.

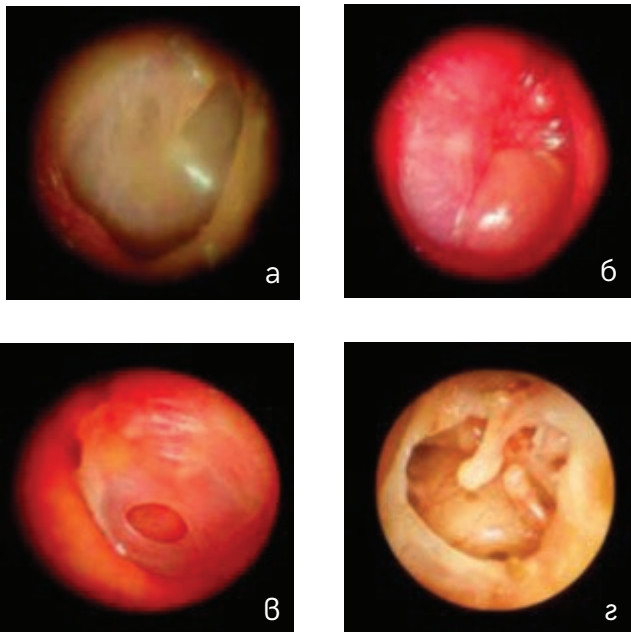
При втория може да се открие ранна (на възраст >35 години), загуба на слуха към високите честоти, подобна на развиващата се загуба на слух при нормалната популация (на възраст >60 години), наричана пресбиакузис. Жените със синдром на Търнър развиват умерена до значителна загуба на слуха към високите честоти и това води често до чуване само на ниски честоти. Влошаването на слуха има кохлеарен (на вътрешното ухо) произход и се нарича сензонеурално (7). Тази загуба на слуха към високите честоти се добавя към развитото по-рано „потопяне“ и, взети заедно, двете водят до доста бързо прогресиране, което често е последвано от социални проблеми със слуха (Фигура 4). Затрудненията със слуха

често започва с трудно чуване в така наречените „парти ситуации“, т.е. в шумна среда. Лицето разчита повече на четенето на движенията на устата. През този житейски период, когато слухът бързо се нарушава, тези жени обикновено изпитват силна умора. Тя се дължи на изтощението, свързано с опитите за слушане и чуване през деня. Често тази връзка между проблемите със слуха и умората остава незабелязана. Важно е да се посети опитен УНГ специалист, за да се направи проверка на слуха и да се получи информация за слухови апарати. Знае се, че само 13% от жените със синдром на Търнър на възраст 40 и повече години имат нормални граници на слуха. Слухови апарати използват 3% от жените в нормалната популация, на възраст 65 или повече години, но при жените със синдром на Търнър 27% носят слухови апарати. Скоростта на намаляване на границата на чуване при възрастни жени със синдром на Търнър е сравнима с тази в нормалната женска популация на възраст 70-90 години, независимо от първоначалните нива на слух и кариотипа (Фигура 5). Скоростта на намаляване на слуха е особено висока във високочестотния диапазон.

Предполага се, че причината за сензонеурална загуба на слуха при жени със синдром на Търнър е липсата на ендогенни естрогени (естрогени, произвеждани в организма). Естрогените имат така наречените невропротективни и невротрофични ефекти върху мозъка, което означава, че естрогените имат положителни и защитни ефекти и върху слуховата функция.

## Фигура 2

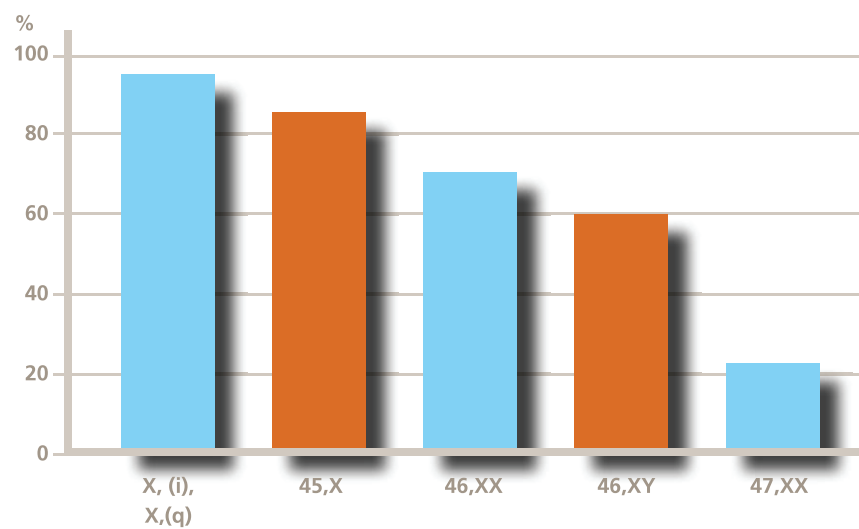
а) Нормално тъпанче, б) Среден отит, в) Хронично перфорирано тъпанче, г) Хронична перфорация със засегнати слухови костици





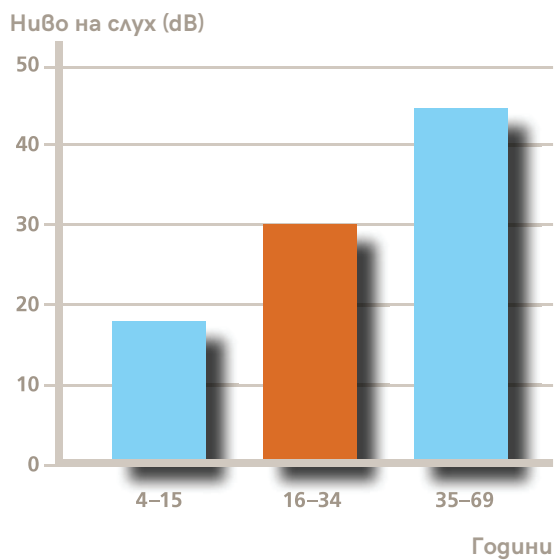
Фигура 3а

„Потопяване“ и връзката с кариотипа.



Фигура 3б

„Потопянето“ се задълбочава с възрастта.



## Други функционални проблеми, свързани с ушите, носа и гърлото

### *Преглъщане*

В ранното детство преглъщането и повръщането по време на кърмене и хранене може да е проблем. Тези проблеми обикновено отшумяват през първата година. Причината все още не е напълно изяснена.

### *Говор*

Момичетата със синдром на Търнър често имат говорни проблеми. Често срещаното силно извито небце може да оказва някакво влияние. При поява на говорни проблеми се препоръчва насочване към клиника по УНГ болести и консултация с говорен терапевт.

### *Неврокогнитивни проблеми*

Свързаният със синдром на Търнър неврокогнитивен фенотип обикновено включва нормална вербална функция, но с относително нарушена визуално-пространствена и визуално-перцептивна способност, проблеми с вниманието и работната памет (8). Следователно начините, по които мозъкът разбира и копира визуалните впечатления, са нарушени. Не се знае дали тези затруднения при синдром на Търнър представят централни

слухови функции (функции на ухото) освен визуалните. В зряла възраст много от тези затруднения не са толкова явни, което може да се дължи на хормоналното лечение. Изглежда обаче, че визуално-пространствените и визуално-перцептивните способности остават влошени и в зряла възраст, независимо от хормоналното лечение, което поражда спекулации, че това влошаване на тези функции има генетична етиология.

*Локализацията на звука* предоставя информация за посоката на звуковите източници. Нормалната звукова локализация зависи от не засягането на периферния слух и от нормалната обработка в централната слухова система. Слуховата ориентация е важна част от общата ориентация, тъй като следи околната звукова среда. При жени със синдром на Търнър, които не са преминали курс на лечение с естрогени през пубертета, се наблюдават леки нарушения на звуковата локализация. (6).

## Препоръки

Бъдете осведомени за слуховите проблеми, свързани със синдрома на Търнър, и винаги насочвайте дете с този синдром към УНГ специалист.

Бъдете внимателни и педантични при лечението на чест среден отит по време на детско-юношеската възраст, за да избегнете хроничните последици.

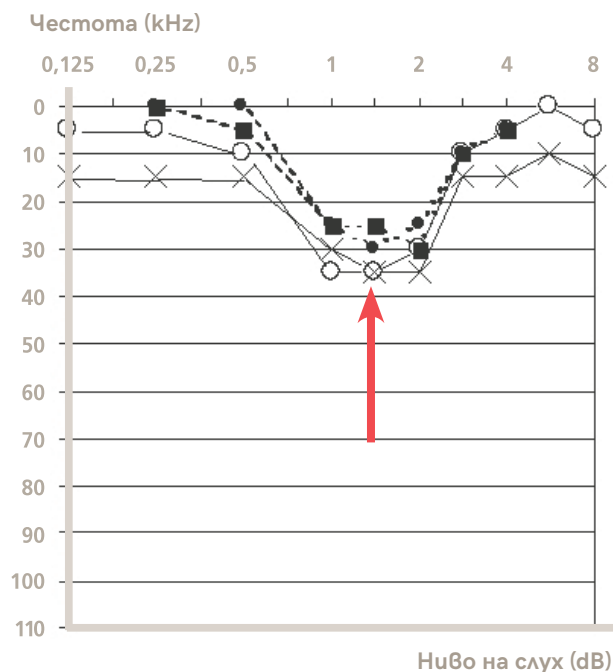
Проблеми със слуха се срещат по-често при кариотипите 45,X и тези, които съдържат изохромозоми.

Редовните аудиограми, проверката на костната и въздушната проводимост по време на детството/юношеството могат да открият наличието на „потопяне“, което е силен предсказател за бъдещи проблеми със слуха. Съветите за избор на бъдеща професия могат да са важни. От друга страна, при липсата на „потопяне“ проблемите със слуха не са честни.

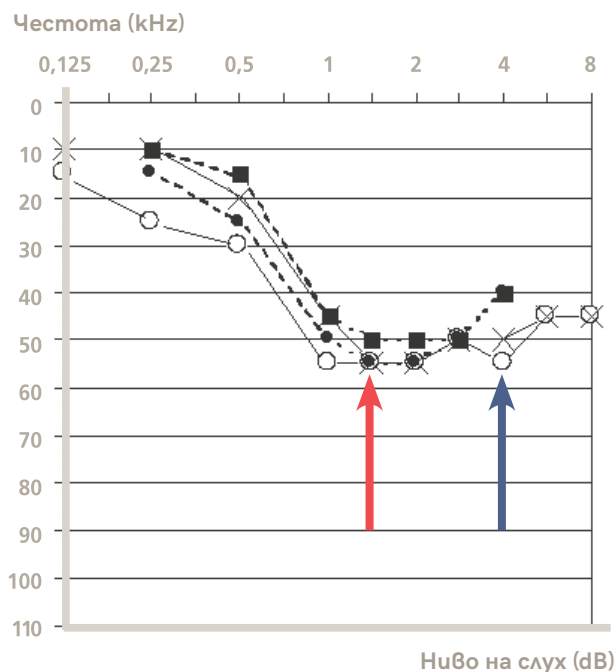
Когато загубата на слух във високочестотния диапазон се добавя бързо към „потопянето“ (след 35 години), редовно правете аудиограми, за да сте „в час“ със слуховите апарати.

**Фигура 4**

Аудиограма. В аудиограмата на 12-годишно момиче със синдром на Търнър е показано „потопянето“ (червената стрелка). Към по-рано развито се „потопяне“ се добавя ранна загуба на слуха във високочестотния диапазон (двете стрелки), което води до доста внезапна тежка загуба на слуха (синята стрелка).



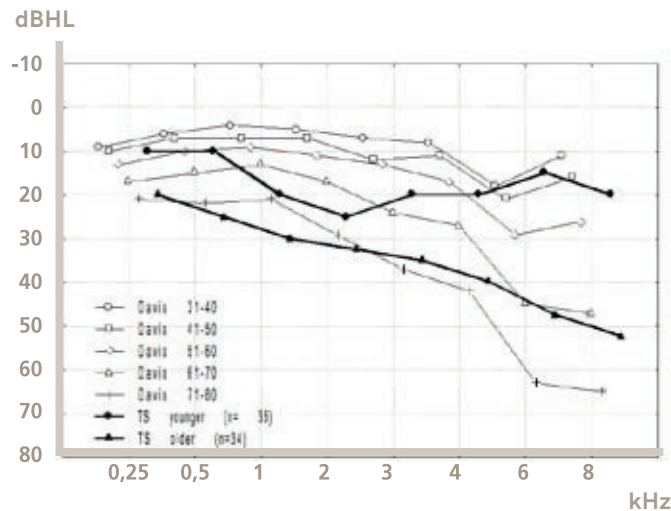
**12-Годишно момиче  
със синдром на Търнър**



**Жена със синдром  
на Търнър на средна възраст**

## Фигура 5

С тънки линии е показан референтен материал за загубата на слух с времето в пет различни възрастови групи при нормалната популация жени. С дебели линии е показано влошаващата се загуба на слух сред 2 възрастови групи жени със синдром на Търнър (27,8–42,7 and 43–51,8). Като заключение, жените със синдром на Търнър имат по-тежка загуба на слух и на възраст 43–61 години имат слух, който е сравним с този при жените на възраст 71–80 години в контролната група.



Базови средни нива на граници на слуха, две възрастови групи, с референции на Дейвис

## Литература

1. Anderson H, Filipsson R, Fluor E, Koch B, Lindsten J, Wedenberg E. Hearing impairment in Turner's syndrome. Acta Otolaryngologica Supplementum, 1969; 247; 241-26.
2. Stenberg A, Wang H, Fish J, Schrott-Fischer A, Sahlin I, Hultcrantz M. Estrogen receptors in the normal adult and developing human inner ear and in Turner syndrome. Hear Res 2001; 157: 87-92.
3. Hultcrantz, M. Ear and hearing problems in Turner's syndrome. Acta Otolaryngologica, 2003;123(2); 253-7.
4. King K, Makishima T, Zalewski C, Bakalov v, Griffith A, Bondy C, Brewer C. Analysis of Auditory Phenotype and Karyotype in 200 Females with Turner Syndrome. Ear & Hearing, 2007; 28; 831-41.
5. Stenberg A E, Sylvén I, Magnusson CM, Hultcrantz M. Immunological parameters in girls with Turner syndrome. J Neg Res Biomed 2004; 3: 1-8.
6. Barrenäs MI, Nylen O, Hanson C. The influence of karyotype on the auricle, otitis media and hearing in Turner syndrome. Hear Res, 1999;138; 163-70.
7. Hederstierna C, Hultcrantz M, Rosenhall U. Estrogen and hearing from a clinical point of view; characteristics of auditory function in women with Turner syndrome. Hear Res 2009;
8. Ross, J., Roeltgen, D., Zinn, A. 2006. Cognition and the sex chromosomes: studies in Turner syndrome. Horm Res 65, 47-56.

часм

3

# Фертилитет и психология

ГЛАВА

19

# Лечение с полови хормони

CLAUS H. GRAVHOLT  
(КЛАУС Х. ГРАВХОЛТ)  
г-р, г.м.,  
катедра по медицина,  
университетска болница Орхус,  
Орхус, Дания





**С**лед пубертета повечето жени със синдром на Търнър ще се нуждаят от лечение с женски полови хормони (заместваща терапия), независимо от това дали пубертетът е бил спонтанен, или предизвикан от употребата на естроген. Зрелите жени обикновено произвеждат естроген, прогестерон (гестаген) и тестостерон (андроген), както и много други по-слаби естрогени и андрогени. Тези хормони се произвеждат в надбъбречните жлези и яйчниците (Фигура 1). Както се вижда от илюстрацията, и мъжете, и жените произвеждат едни и същи хормони, така че обозначението „мъжки“ и „женски“ полови хормони е погрешно и се използва най-вече по навик. Жените произвеждат повечето естроген и прогестерон в яйчниците, докато почти половината от количеството тестостерон идва от яйчниците, а оставащата половина – от надбъбречните жлези. На теория това означава, че жените със синдром на Търнър, при които яйчниците не функционират, липсва почти цялото количество естроген, което би трябвало да присъства, но липсва само половината количество тестостерон, което би трябвало да има. Научните проучвания показват, че на практика това наистина е така при жените със синдром на Търнър.

В края на пубертета ще се появи развитие на гърдите, растеж на половото окосмяване и появата на менструация. Поддържането на тези характеристики ще изисква терапия с естроген и прогестерон. Това лечение гарантира също, че матката расте и достига нормалния за зрели жени размер (1). Този вид лечение се нарича „хормонална заместваща терапия“ – ХЗТ. То обаче влияе и на много други функции на организма.

## Защо са важни половите хормони?

Научната основа за тезата, че половите хормони поддържат добро здраве не е изяснена докрай, но няма съмнение, че тези хормони играят важна роля. На Фигура 2 са показани някои отношения, при които липсата на полови хормони при синдром на Търнър влияе на други функции на организма. Ние не разбираме детайлите на всички тези отношения и не всички причинно-следствени връзки са доказани със сигурност.

### *Форма на тялото и развитие на диабет*

Женските полови хормони са важни за развитието на схемата на разпределение на женските мазнини, а продължаването на терапията в зряла възраст допринася за поддържането на това разпределение на мазнини. Освен това естрогенът има слаб ефект върху развитието на мускулите и допринася за поддържането на мускулната маса на тялото. Редица проучвания разглеждат ефекта на половите хормони върху метаболизма на глюкозата и, като следствие, развитието на диабет тип 2. Няма доказана връзка, но лечението с естроген изглежда намалява броя на новите случаи на диабет; този фактор е важен при синдром на Търнър, при който броят на случаите на диабет е много висок.

### *Матка*

Много жени със синдром на Търнър днес могат да изберат донорство на яйцеклетки (вижте глава 22) и по този начин да имат възможност да станат майки. След пубертета матката продължава да расте в продължение на няколко години. Някои проучвания показват, че жените със синдром на Търнър често се нуждаят от по-голямо количество естроген, отколкото дозата, която обикновено се прилага, когато матката трябва да достигне размер като при зрели жени.

### *Полова функция*

Женските полови хормони не са необходими за наличието на сексуални мисли или полов акт, но са необходими за нормалното функциониране на влагалището, за да може то да се овлажнява по време на сексуална стимулация. Мъжкият полов хормон тестостерон също играе роля за нормалната полова функция, както и някои други фактори, като личност, детство и първият сексуален опит.

### *Развитие на гърдите*

След пубертета хормоналната заместваща терапия е необходима за поддържане на формата и размера на гърдите. Естрогенът е необходим при желание за забременяване и играе роля и за нормалното производство на кърма по време на периода на кърмене.

### *Костна плътност*

След пубертета естрогенът е най-важният хормон за поддържането и продължаването на калцификацията на костите, като по този начин предотвратява появата на остеопороза. По-горе е показано, че хормоналната заместваща терапия при жени със синдром

на Търнър предотвратява загубата на калций в костите.

### *Кръвоносни съдове и кръвно налягане*

Повишено кръвно налягане често се наблюдава както при момичета след пубертета, така и при зрели жени със синдром на Търнър. Дълготрайното повишено кръвно налягане е много важен фактор за здравето на всички хора, особено при жени със синдром на Търнър, които могат също така да имат проблеми с дилатацията и дисекцията на аортата. Естрогенът оказва слаб ефект върху понижаването на кръвното налягане, който, заедно с положителния ефект върху стените на кръвоносните съдове и инхибирането на ранни стадии на атеросклероза, е положителен. Все още не познаваме докрай положителния ефект върху кръвоносните съдове и кръвното налягане. Не знаем също и кой вид терапия с естроген и каква нейна продължителност са оптималните, но се надяваме бъдещите проучвания за изяснят този въпрос.

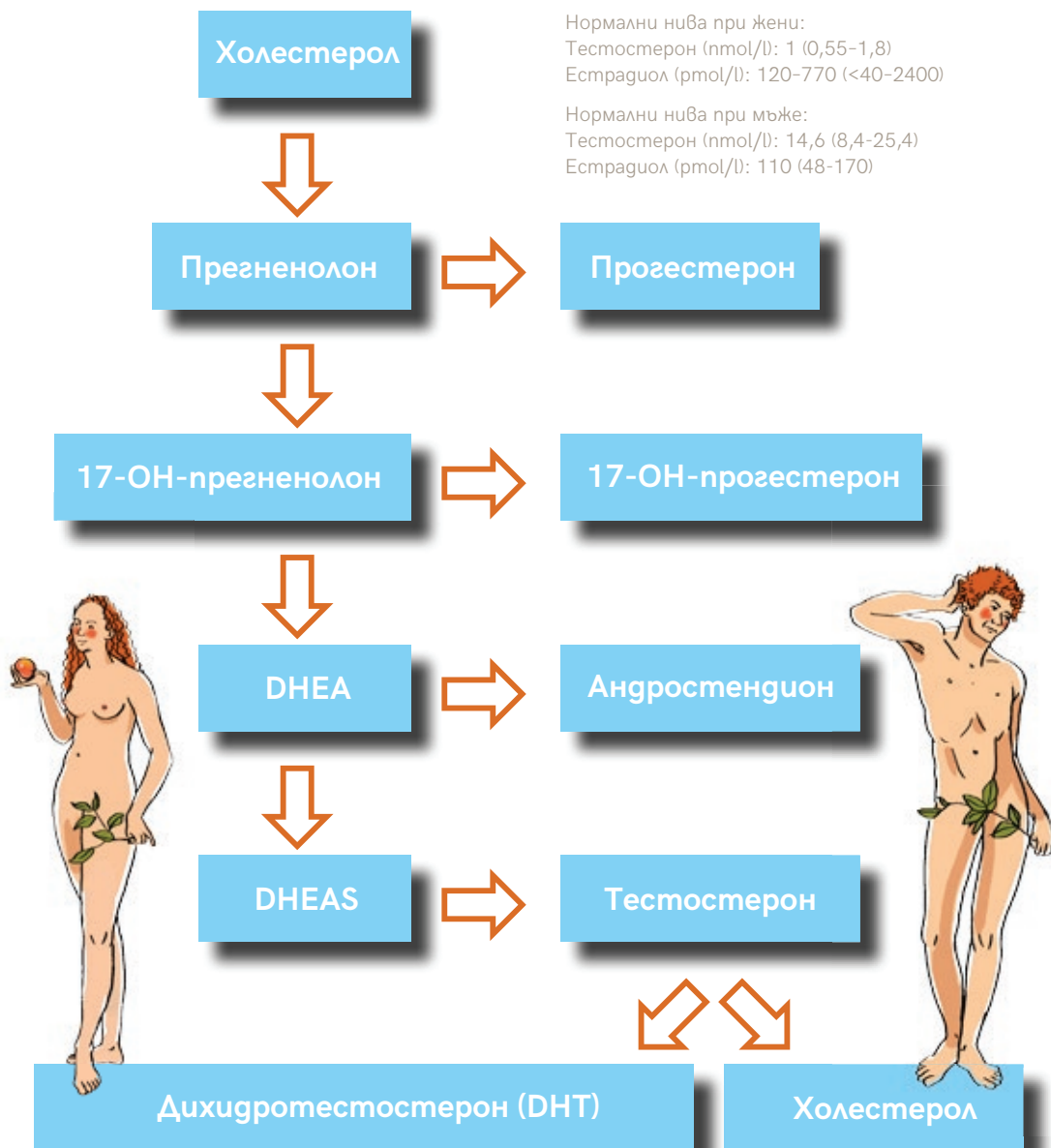
### *Черен дроб*

Черният дроб има много функции: той произвежда редица важни протеини, грижи се за разпада на различни вещества (детоксикация на тези вещества); той екскретира жлъчка в червата и по този начин участва в поглъщането на хранителни вещества. Чернодробната функция може да се измери чрез определяне на съдържанието на различни ензими, протеини и жлъчни прекурсори в кръвта. Заедно те се наричат „чернодробни изследвания“. При жените със синдром на Търнър в частност резултатите от изследванията на чернодробните ензими в кръвните

Фигура 1

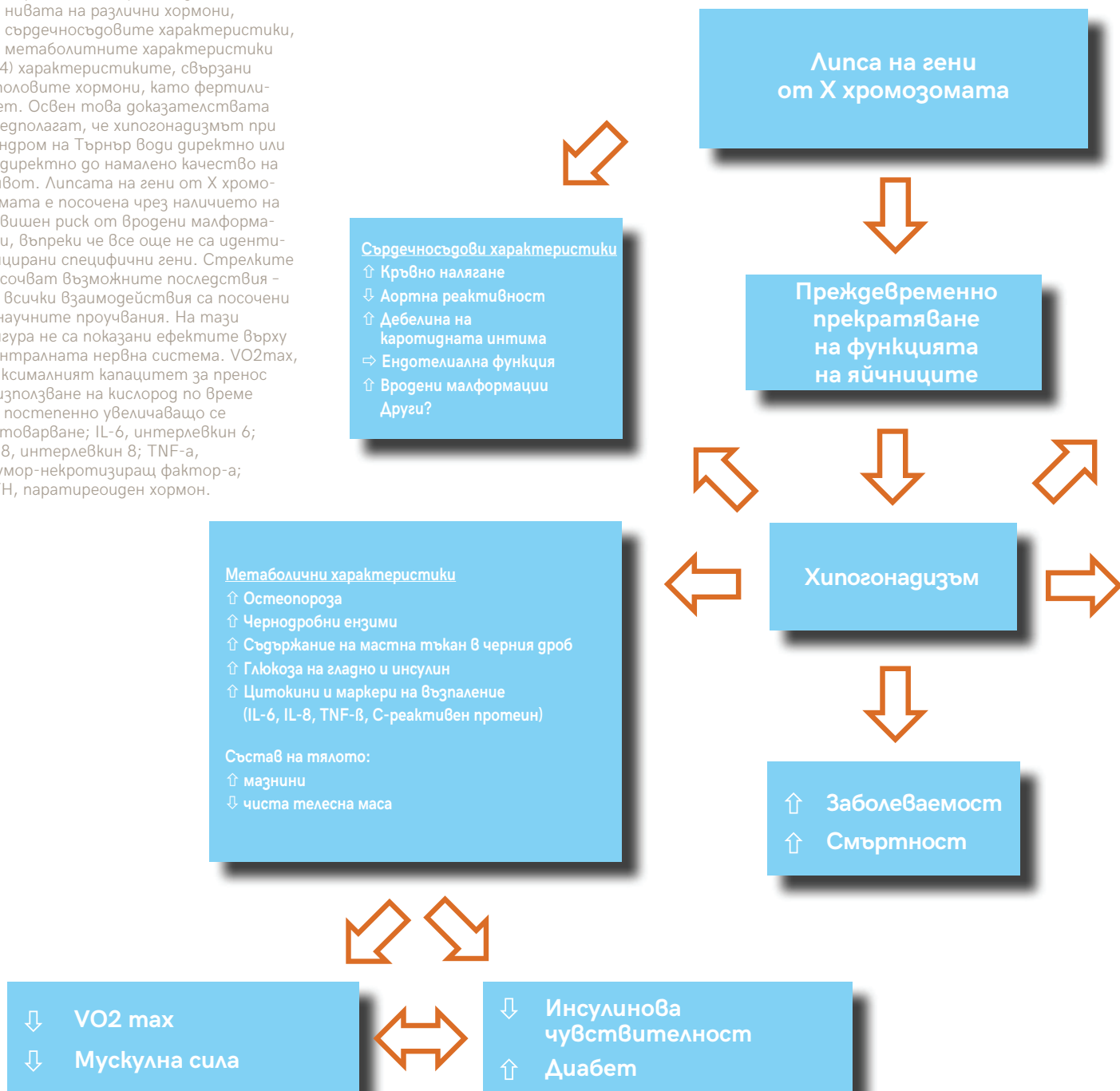
Естроген и андроген – жени и мъже. Половите хормони се произвеждат от комплексна система от ензими, която преобразува холестерола чрез различни стъпки в различни полови хормони. Част от този процес се осъществява в надбъбречните жлези и яйчниците, докато някои други стъпки – в много от тъканите на организма. Хормоните дехидроепиандростерон сулфат (DHEAS), дехидроепиандростерон (DHEA) и андростенедион имат много малък андрогенен ефект, за разлика от тестостерона и DHT.

Обозначаването на естрогените и андрогените като женски и мъжки полови хормони може да е погрешно, защото при мъжете има значително производство на естроген, а при жените – значително производство на андроген.



## Фигура 2

На тази фигура са показани сериозните ефекти от липсата на гени на X хромозомата и/или преждевременната яйчникова недостатъчност (POF) и тези от женски хипогонадизъм (липса на естрадиол), наблюдавани при синдром на Търнър. Хипогонадизмът има проникващи ефекти, засягайки (1) нивата на различни хормони, (2) сърдечносъдовите характеристики, (3) метаболитните характеристики и (4) характеристиките, свързани с половите хормони, като фертилитет. Освен това доказателствата предполагат, че хипогонадизмът при синдром на Търнър води директно или индиректно до намалено качество на живот. Липсата на гени от X хромозомата е посочена чрез наличието на повишен риск от вродени малформации, въпреки че все още не са идентифицирани специфични гени. Стрелките посочват възможните последици – не всички взаимодействия са посочени в научните проучвания. На тази фигура не са показани ефектите върху централната нервна система. VO2max, максималният капацитет за пренос и използване на кислород по време на постепенно увеличаващо се натоварване; IL-6, интерлевкин 6; IL-8, интерлевкин 8; TNF-α, тумор-некротизиращ фактор-α; PTH, паратиреоиден хормон.





#### Нива на хормони

- ↓ Естрадиол
- ↓ Тестостерон/андрогени
- ↑ FSH
- ↑ LH
- ↓ Растежен хормон
- ↓ IGF-I
- ↑ PTH (само при синдром на Търнър?)
- ↓ Витамин D (само при синдром на Търнър?)

#### Характеристики, свързани с половите хормони

- Инфертилност
- Липса на вторични женски полови белези
- ↓ Сексуална активност, мисли и фантазии
- ↓ Размер на матката



Качество  
на живот

проби често са прекалено високи (вижте глава 17 за чернодробната функция). Редица проучвания показват, че терапията с естроген има положителен ефект върху тези чернодробни ензими. Не е известно дали в дългосрочен план при жени със синдром на Търнър, лекувани с полови хормони, ще се наблюдават чернодробни проблеми.

#### Мозък

Както се описва в главата в пубертета (вижте глава 5), половите хормони оказват ефект върху мозъчното развитие. Все още не е ясно дали това развитие спира след успешен пубертет, или дали има продължителен положителен ефект от половите хормони, в частност от естроген. Някои проучвания обаче сочат, че по време на зрелостта половите хормони оказват положително влияние върху редица важни мозъчни функции (2).

## Какъв вид хормонална заместваща терапия трябва да бъде предписан?

След приключването на пубертетния период и успешното развитие на гърдите, след появата на първата менструация

и достигане на необходимия размер на матката хормоналната заместваща терапия трябва да се регулира според желанието на жената. Целта на лечението е да се гарантира оптимално здраве в продължение на идните години. Затова лечението трябва да се обсъди подробно с лекаря и пациентът да премине към прием на други продукти при необходимост. Тъй като лечението ще се прилага в продължение на много години, може да е от полза да се изследва кои продукти най-добре подхождат на пациента. Обикновено един продукт трябва да се изпробва в продължение на 3 месеца, преди да се реши дали той е оптималният, или трябва да се опита друг продукт.

Предлагането на продукти е голямо. В Европа се предлагат много различни продукти, някои от които могат да се различават от тези, които се предлагат в САЩ и Япония. Основните продукти са пероралните контрацептиви за предпазване от забременяване и хормоналната заместваща терапия. В Европа в състава на пероралните контрацептиви влиза синтетичен естроген и гестаген, а хормоналната заместваща терапия се състои от човешки естроген и синтетичен гестаген. Последният не е ефективен контрацептив и поради това не трябва да се използва от тези малко на брой жени със синдром на Търнър, които могат да забременеят, освен ако това не е изричното им желание. Хормоналната заместваща терапия може да се прилага под формата на таблетки (перорално приложение), пластири (трансдермално приложение) или като гел за нанасяне (трансдермално приложение). И накрая, възможно е приемането на естроген и под формата на спрей за нос за инхалация през носа – продукт, който обаче не намира широко приложение.

В САЩ хормоналната заместваща терапия предимно се прилага като естроген, извлечен от конска урина, и синтетичен гестаген. В някои случаи поставянето на спирала с гестаген в матката може да е добра алтернатива на таблетките, особено ако менструацията е нередовна.

Важно е да се отбележи, че все още нямаме достатъчно познания за многобройните възможности на хормоналните заместващи терапии. Поради това към момента не е възможно да се посочи със сигурност коя форма на лечение е най-добра нито в краткосрочен, нито в дългосрочен аспект.

## Какъв е резултатът от лечението и колко дълго трябва да се прилага хормонална заместваща терапия?

Липсва единодушие по отношение на резултатите от лечението, но има съществени доказателства, че дозите, които се прилагат

традиционно през последните години, са прекалено ниски и последните проучвания сочат, че трябва да се прилагат по-високи дози полови хормони, за да се гарантира задоволителен растеж на матката и калцификация на костите.

Вярваме, че за жени със синдром на Търнър целта трябва да е нормални нива на женски полови хормони (естрадиол, FSH и LH) (3). Това означава, че много млади жени със синдром на Търнър се нуждаят от дози естроген, които са по-големи от дозата от 2 mg, която се използва традиционно. На практика това значи, че много жени ще се нуждаят от 3–4 mg естрадиол (17 $\beta$ -естрадиол) и гестаген.

Не се знае със сигурност и колко дълго жените трябва да бъдат лекувани със заместваща терапия с женски хормони. Поради липсата на конкретни знания по този въпрос, сега е постигнато съгласие да се наподобяват условията при жени с нормална менструация. Това означава, че жените трябва да преминат през хормонална заместваща терапия в продължение на 40 години (първа менструация – на 13 години; менопауза – на 53 години – датски данни). Ако пубертетът започне на възраст 12–13 години, хормоналната заместваща терапия трябва да се прекрати на възраст около 53 години. Въпреки това, ако лечението не започне тогава или на по-късен етап от живота, както се случва при много жени със синдром на Търнър, лечението трябва да продължи дотогава, докато жената навърши повече години.

## Литература

1. Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner syndrome study group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(1):10–25.
2. Carel JC, Elie C, Ecosse E et al. Self-esteem and social adjustment in young women with Turner syndrome--influence of pubertal management and sexuality: population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(8):2972–2979.
3. Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004; 151(6):657–687.



# ГЛАВА 20

## Качество на живот и полов живот на ранния етап от зрелостта

JEAN-CLAUDE CAREL  
(ЖАН-КЛОД КАРЕЛ)

g-р, професор  
катедра по детска ендокринология и диабетология,  
INSERM U690 и Centre de Référence des Maladies  
Endocriniennes Rares de la Croissance,  
болница и университет Robert Debré,  
Париж, Франция



## Въведение

Синдромът на Търнър влияе върху растежа, развитието, пубертета и фертилитета, тоест има значителни последиствия върху психосоциалния живот. Медицинското лечение цели коригиране, доколкото е възможно, на проблемите за подобряване на здравословното състояние и смекчаване на психосоциалните последиствия от синдрома. Въпреки че качеството на живот лесно може да се опише от всеки един човек, то се измерва трудно, тъй като всеки човек включва различни понятия в тази концепция. Въпреки това е важно да се създаде шаблон за оценката на качеството на живот, ако искаме то да се оценява по структуриран начин и да разчетем неговите компоненти и променливи, които влияят на неговата променливост. Оценката на качеството на живот при синдром на Търнър е необходима, за да се анализират по-добре аспектите, на които трябва да се обърне първостепенно внимание, за да се подобри здравословното състояние и да се измери влиянието на медицинските грижи, по-конкретно лечението за стимулиране на растежа в детството и овладяването на пубертета през юношеството. В тази глава кратко се описва концепцията за качество на живот и неговото измерване, като обобщаваме някои проведени във Франция проучвания.

## Оценка на качеството на живот

В международната литература са описани над 70 различни инструмента за качество на живот. Те могат да се прилагат като въпросници за самостоятелно попълване или като интервюта, провеждани от обучен персонал, и обикновено са свързани със специфични аспекти на качеството на живот, като свързаното със здравето качество на живот, самооценка, депресия или социална адаптация. Всички инструменти имат ясни ограничения и резултатите се сравняват с тези на контролна група или със стандартите на общата популация.

### *Свързано със здравето качество на живот*

Резултатите от оценката на свързаното със здравето качество на живот при младите жени със синдром на Търнър средно не се отличават от тези при жените на същата възраст от общата популация. Проучването StaTur (1) е единственото проспективно проучване на жени със синдром на Търнър на база популация. Провеждането му стана възможно в резултат на сътрудничеството между различни центрове по детска ендокринология във Франция и то се базира на националния регистър на пациенти, лекувани с растежен хормон. Беше установен контакт с група от 891 млади жени на средна възраст 22,6 години ( $\pm 2,6$  години), които са били лекувани с растежен хормон от 1985-та до 1997 година, за да участват в проучване на база въпросник. За самостоятелна оценка

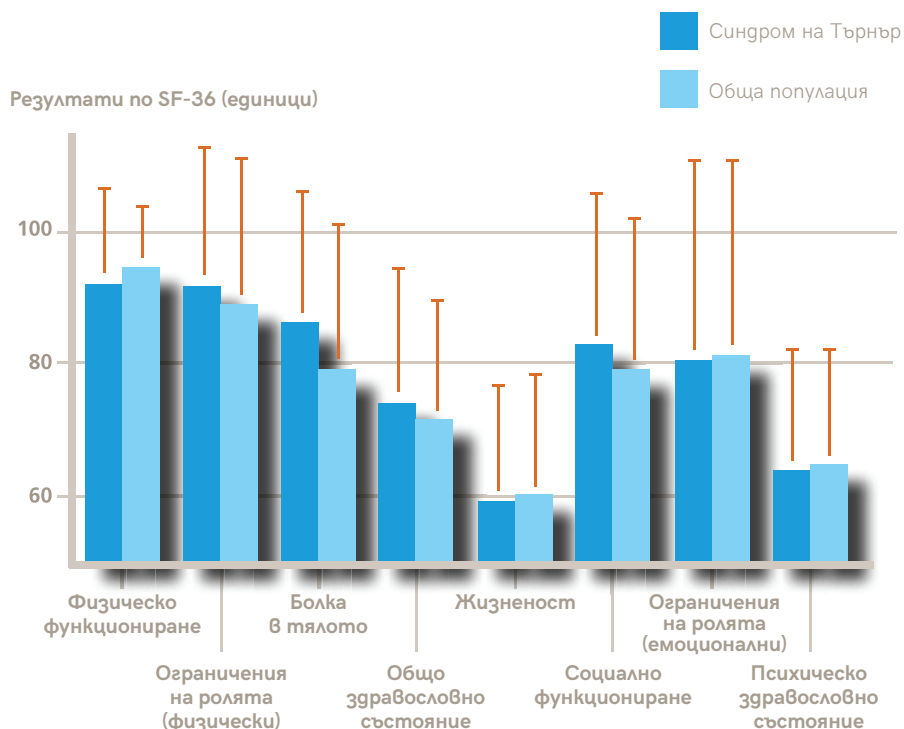
на свързаното със здравето качество на живот се използваше съкратеният вариант 36 (SF-36 (2)). Около 70% от жените, с които беше установен контакт, откликнаха и предоставиха отговори, като не се откри разлика между жените със синдром на Търнър и жени на същата възраст от общата популация при всички измерения за качеството на живот (Фигура 1) (3). Силата на нашето проучване се състои в използването на одобрен въпросник, който се предлага на всички жени, включени в националния регистър, за разлика от повечето

проучвания, в които пациенти се набират чрез една или няколко клиники или групи за подкрепа, което не е свързано с доброволно участие. Основното ограничение е фактът, че само 70% от жените са отговорили (някой би могъл да предположи, че тези, които не са поискали да отговорят, биха отговорили по друг начин на въпросите в сравнение с отговорилите) и фактът, че всички пациенти са били лекувани с растежен хормон (би могло да се дискутира дали тези, които не са използвали растежен хормон или чиито родители са отказали да

**Фигура 1**

Свързано със здравето качество на живот при млади жени със синдром на Търнър в проучването StaTur(3).

Резултатите за 8-те измерения на самовъзприятието по скалата за свързано със здравето качество на живот SF-36 (2) са показани за 568 млади жени със синдром на Търнър в сравнение с жени на същата възраст от общата популация; по-високите резултати посочват по-добро качество на живот; няма разлика между засегнати и незасегнатите от синдрома жени; с разрешението на Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (Списание за клинична ендокринология и метаболизъм).



използват растежен хормон биха отговорили по друг начин).

По подобен начин в едно клинично изпитване, проведено в Холандия, Vannink et al. (4) установяват подобни резултати при 49 жени със синдром на Търнър и в референтната популация, като използват SF-36 и друг инструмент, наречен TAAQOI. Тези жени са били лекувани с растежен хормон, имали са индуциран от естроген пубертет, започващ на средна възраст  $12,9 \pm 1,1$  години и са на средна възраст  $19,6 \pm 3,0$  години.

Оценка на депресията и тревожността

Редица проучвания представят спорни резултати за депресия и тревожност, като

някои заключават, че депресията е повишена (5-6), друго е повишено (7) и друго в сравнение с контролната група (8). В проучването StaTur с помощта на въпросника за общо здраве (General Health Questionnaire 12 (GHQ-12)) са открити незначителни психиатрични разстройства като тревожност и депресия. Установихме, че делът на жените с подобни проблеми е по-малък при жени със синдром на Търнър (24%), отколкото при другите жени на същата възраст (31%) (3). Следователно със сигурност може да се заключи, че поне тревожността и депресията не са увеличени в нашата популация пациенти.

Самооценка

Самооценката е намалена при синдром на Търнър, както показват редица проучвания (9).

Фигура 2

Самооценката на жени със синдром на Търнър в проучването StaTur (1). Използван е въпросникът на Купърсмит за самооценка (SEI) (10); резултатите са изразени относително референтна популация със стандартно отклонение; „нормалните“ резултати трябва да са близо до  $0 \pm 1$ ; тук, обратното, всички резултати са значително по-ниски.

Измерения на самооценката	Резултати на самооценката изразени чрез резултат със стандартно отклонение
Обща	-1,3±1,5
Семейна	-0,3±1,1
Социална	-0,8±1,4
Професионална	-0,3±1,3
Глобална	-1,1±1,5

В проучването StaTur ние използвахме въпросника на Купърсмит за самооценка (Coopersmith Self-Esteem Inventory (SEI)) (10) и получихме значително по-ниски резултати в сравнение с общата популация (Фигура 2). До същите изводи е стигнала и датската група, която е използвала профила за самовъзприемане на Хартър (Harter Self perception profile) (8). Безплодието определено е основният фактор, който допринася за ниската самооценка. Всъщност в едно проучване, в което жени със синдром на Търнър се сравняват с жени с нефункциониращи яйчници поради други причини, се наблюдават подобни резултати за намалена самооценка, тревожност и безплодие (11-12).

В заключение, последните проучвания на млади жени, наблюдавани от педиатрични ендокринолози и лекувани с растежен хормон и полови стероиди, показват, че резултатите за свързаното със здравето качество на живот са подобни на тези за общата популация, но резултатите за самооценка са по-ниски. Трябва да се отбележи обаче, че досега са дискутирани само средните оценки и че жените със синдром на Търнър са като останалите в популацията: някои са щастливи, други – тъжни; някои постигат успехи и имат висока самооценка, докато други са депресирани и имат ниска самооценка. Нашата цел като детски ендокринолози не е само да опишем ситуацията, за да охарактеризираме жените със синдром на Търнър, но и да се опитаме да анализираме факторите, които влияят върху него, като се фокусираме особено върху факторите, които се влияят непосредствено от полагащите грижи медицински лица и поради това подлежат на промяна.

## Какви са определителите на качеството на живот?

За определяне на факторите, които влияят върху резултатите, дискутирани по-горе, са използвани статистически модели.

### *Проблеми със сърцето и ушите*

Синдромът на Търнър увеличава риска от проблеми със сърцето и ушите и се запитахме дали тези проблеми оказват влияние на качеството на живот. В проучването StaTur 26% от жените (149/568) имат проблеми с ушите (загуба на слух, повтарящ се отит), които са свързани със значително намаляване на свързаното със здравето качество на живот и самооценката (3). По подобен начин проблемите със сърцето (12% от пациентите) са свързани с намалено качество на живот (3).

### *Ръст*

Една от предпоставките за лечение с растежен хормон при синдром на Търнър и нисък ръст като цяло е фактът, че увеличаването на ръста ще е полезно за благосъстоянието на лицето. Въпреки това изучаването на тази парадигма показва главно негативни резултати (13). Средният ръст при възрастни в проучването StaTur е  $150,9 \pm 5,6$  cm, а средното израстване, предизвикано от растежен хормон, се оценява на 8,9 cm (14). Този среден ръст при възрастни е с няколко сантиметра по-нисък от долната нормална

ръстова граница при французките (153 cm), което означава, че повече от половината жени остават с нисък ръст въпреки лечението с растежен хормон. Когато разглеждаме връзката между ръста или израстването на височина, предизвикано от растежен хормон, и различните аспекти на качеството на живот, не откриваме такава. Подобни резултати са наблюдавани в Канадското рандомизирано проучване (15), в което 12 нелекувани (със среден ръст  $143,7 \pm 6,1$  cm) и 21 лекувани (със среден ръст  $148,9 \pm 5,7$  cm) жени се сравняват на възраст 20 години и показват абсолютно еднакви резултати свързани със здравето и качеството на живот, измерено чрез SF-36.

### *Други фактори, влияещи на качеството на живот*

Както се очаква, резултатите за качество на живот не се влияят само от специфични за синдром на Търнър фактори (ръст, пубертет), но и от различни неспецифични фактори, в това число социоекономически клас, ниво на образование, професионален живот и затлъстяване (пълнота) (1; 3).

## Пубертет, сексуалност и фертилитет

Синдромът на Търнър оказва значително влияние върху пубертета и фертилитета, затова е важно да се анализира дали тези

компоненти влияят върху качеството на живот и да се използва тази информация за подобряване на пубертета и консултиране за фертилитет. Известно е, че жените със синдром на Търнър по-рядко са склонни да се омъжат или съжителстват и започват сексуални отношения по-късно, отколкото другите жени (16–17). Затова включихме в нашия въпросник въпроси за половия живот. Отговорите на тези въпроси са показани на Фигура 3 в контекста на резултатите за самооценка и социална адаптация. Въпреки че няма нормативни отговори на тези въпроси за обикновените жени, очевидно е, че при жените със синдром на Търнър сексуалният опит закъснява във времето. Освен това тези с по-малък сексуален опит имат по-ниска самооценка и нарушена социална адаптация при инвариантен и мултивариантен анализ.

Ние анализирахме също и началото на пубертетно развитие в кохортата на проучването StaTur (Фигура 4) (1). При над 75% от жените пубертетът трябва да се предизвика от полови стероиди, докато при останалите 25% възникват някои форми на спонтанно пубертетно развитие, макар че половината от тях трябва да използват полови стероиди по-късно, за да предизвикат поява на менструация. Важно е, че средната възраст на започване на прием на полови стероиди за развитие на гърдите при тези с предизвикан пубертет е много късна, средно 15 години.

Предвид влиянието на сексуалния опит и очевидната връзка между пубертетното съзряване и сексуалния опит, ние анализирахме определителите на сексуалния опит в кохортата на StaTur, като обърнахме особено внимание на влиянието на пубертетното развитие. Една от трудностите на анализа беше интегрирането на факта, че всички

### Фигура 3

Сексуален опит, самооценка и социална адаптация в проучването StaTur.

На въпросите за сексуалния опит са отговорили 568 със синдром на Търнър на възраст над 18 години и средна възраст  $22,6 \pm 2,6$  години; те са отговорили и на въпросника на Купърсмит за самооценка (SEI, по-високи стойности, по-висока самооценка) (10), и на скалата за самооценка на социална адаптация (Social Adjustment Scale Self-Report (SAS-SR), по-ниски стойности, по-добра социална адаптация); резултатите са представени относително референтна категория, която е избрана чрез арбитраж като такава без сексуален опит, т.е. тези, които имат сексуален опит, имат средно 2,7 повече по скалата за самооценка от 0 до 50.

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

Вид на сексуалния опит	n (%)	Глобален резултат за самооценка (0-50)	Глобален резултат за социална адаптация (0-5)
Омъжени	42 (8%)	$2,9 \pm 1,4$	$-0,22 \pm 0,06^{**}$
Полов акт	172 (30%)	$2,7 \pm 0,9^{**}$	$-0,22 \pm 0,04^{**}$
Целувки и прегръдки	165 (29%)	$0,8 \pm 0,9^{*}$	$-0,18 \pm 0,04^{**}$
Нямат опит	187 (33%)	0	0

### Фигура 4

Пубертетно развитие в кохортата на проучването StaTur.

	Спонтанен пубертет		Предизвикан пубертет
	без вторично лечение с естроген	с вторично лечение с естроген	
Брой пациенти (%)	69 (10%)	84 (12%)	522 (77%)
Възраст при започване на пубертета (години)	$12,5 \pm 1,6$	$13,6 \pm 1,7$	$15,0 \pm 1,9$
Общо пубертетно развитие (cm)	$15,0 \pm 5,9$	$12,5 \pm 6,7$	$8,7 \pm 5,9$

Фигура 5

Влияние на възрастта на започване на пубертета върху възрастта на първия полов акт при жени със синдром на Търнър в проучването StaTur. Показани са кривите на Каплан-Майер, за да се отчете факта, че не всички жени са на една и съща възраст по времето на попълване на въпросника; кривите показват вероятността участниците да останат без сексуален опит (девствени) на дадена възраст по отношение на възрастта, на която са предписани естрогени за предизвикване на пубертет.

.....) Предизвикване на пубертет след 14,5-годишна възраст.

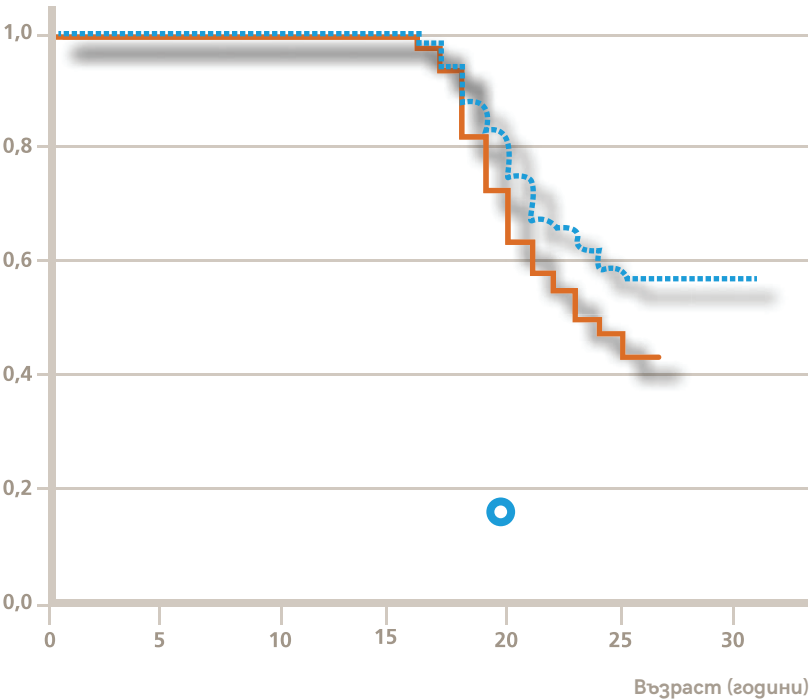
—) Предизвикване на пубертет преди 14,5-годишна възраст.

●) Дял на жените, които не са имали полов акт на възраст 18,5 години в общата популация във Франция; с разрешението на Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (Списание за клинична ендокринология и метаболизъм).

Вероятност за липса  
на сексуален опит

..... Възраст на започване на пубертета > 14,5 години (n=254)

— Възраст на започване на пубертета ≤ 14,5 години (n=258)





обединени заедно жени не бяха на една и съща възраст (всъщност диапазонът варираше от 18 до над 30 години) и че сексуалният опит очевидно зависи от времето (повече сексуален опит с възрастта). Затова разработихме „актърски криви“, които показват делът на жените със или без опит на дадена възраст, както показаната на фигура 5.

Тези криви ни позволиха да определим 4 фактора, свързани с забавянето на първия полов акт или първата среща: наличието на сърдечна малформация, свързана със синдром на Търнър, семейство, в което бащата се занимава с физически труд, предизвикан (а не спонтанен) пубертет и късно пубертетно развитие (1). Всеки един от тези фактори се нуждае от отделен коментар, но възрастта на започване на пубертета определено има най-голямо значение за нас, тъй като е единственият подлежащ на промяна фактор. Както е показано на фигура 5, ние разделихме жените на такива, при които пубертетът е започнал преди и след 14,5 годишна възраст (средна за цялата популация). Първият резултат е значителното закъснение на първия полов акт в сравнение с обикновените жени, при които около 85% са имали опит към навършването на 18,5 години. Освен това кривата при тези със закъснял пубертет се забавя отгясно и разликата остава видима и на възраст 25 години.

## ЗаклЮчения

В заключение, нашите проучвания на различни аспекти на качеството на живот при голяма популация жени със синдром на Търнър са важни и съдържат послания за тези, които се грижат за жени със синдром на Търнър.

Първо, ръстът не трябва да е основния акцент на грижите, макар че често се изтъква напред като един от подлежащите на промяна аспекти на синдрома. Отологичните проблеми например са определено по-важни в дългосрочен план и посещенията при УНГ специалист трябва да са също толкова честни, колкото тези при детски ендокринолог.

Второ, сексуалният живот през юношеските и ранните зрели години е различен (по-голяма възраст при първия опит) в сравнение с останалите момичета. Това означава, че младите момичета трябва да бъдат запознати с нормалните аспекти на пубертета и половия живот, за да се подобри отношението към безплодието. Важно е също да се предпише прогресивна схема на прием на полови стероиди по време на нормалната за пубертета възраст, не по-късно от 12 години, което се обсъжда подробно в друга глава на тази книга. Част от този аспект е родителите да бъдат убедени, че предписването на естрогени няма да понижи окончателния ръст на тяхното дете, а по-скоро ще доведе до по-ранното му постигане, както е показано в различни публикации (18).

Трето, забавянето на появата на пубертет и първа менструация в юношеска възраст при синдром на Търнър ще има дългосрочни ефекти върху половия живот и качеството на живот, загатвайки, че има „прозорец на

възможността", когато пубертетът трябва да се предизвика, като пропускането на тази възможност води до необратими щети.

## Благодарности

Авторът изразява благодарност на професор Жоел Косте за стимулиращите дискусии по темата, изложена в тази глава.

## Литература

- Carel JC, Elie C, Ecosse E, Tauber M, leger J, Cabrol S, et al. Self-esteem and social adjustment in young women with Turner syndrome-influence of pubertal management and sexuality: population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Aug;91(8):2972-9.
- Lepège A, Ecosse E, verdier A, Perneger Tv. The French SF-36 Health Survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *J Clin Epidemiol.* 1998 1998;51:1013-23.
- Carel JC, Ecosse E, Bastie-Sigeac I, Cabrol S, Tauber M, leger J, et al. Quality of life determinants in young women with Turner's syndrome after growth hormone treatment: results of the StaTur population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Apr;90(4):1992-7.
- Bannink EM, Raat H, Mulder PG, de Muinck Keizer-Schrama SM. Quality of life after growth hormone therapy and induced puberty in women with Turner syndrome. *J Pediatr.* 2006 Jan;148(1):95-101.
- McCauley E, Sybert vP, Ehrhardt AA. Psychosocial adjustment of adult women with Turner syndrome. *Clin Genet.* 1986 Apr;29(4):284-90.
- Pavlidis K, McCauley E, Sybert vP. Psychosocial and sexual functioning in women with Turner syndrome. *Clin Genet.* 1995 Feb;47(2):85-9.
- Downey J, Ehrhardt AA, Gruen R, Bell JJ, Morishima A. Psychopathology and social functioning in women with Turner syndrome. *J Nerv Ment Dis.* 1989 Apr;177(4):191-201.
- van Pareren YK, Duivenvoorden HJ, Slijper FM, Koot HM, Drop SI, de Muinck Keizer-Schrama SM. Psychosocial functioning after discontinuation of long-term growth hormone treatment in girls with Turner syndrome. *Horm Res.* 2005;63(5):238-44.
- Boman UW, Moller A, Albertsson-Wikland K. Psychological aspects of Turner syndrome. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 1998 Mar;19(1):118.
- Coopersmith S. SEI (Self-Esteem Inventories). Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1981.
- Schmidt PJ, Cardoso GM, Ross JI, Haq N, Rubinow DR, Bondy CA. Shyness, social anxiety, and impaired self-esteem in Turner syndrome and premature ovarian failure. *Jama.* 2006 Mar 22;295(12):1374-6.
- Sutton EJ, McInerney-leo A, Bondy CA, Gollust SE, King D, Biesecker B. Turner syndrome: four challenges across the lifespan. *Am J Med Genet A.* 2005 Dec 1;139(2):57-66.
- Sandberg DE, Colman M. Growth hormone treatment of short stature: status of the quality of life rationale. *Horm Res.* 2005;63(6):275-83.
- Soriano-Guillen I, Coste J, Ecosse E, leger J, Tauber M, Cabrol S, et al. Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Sep;90(9):5197-204.
- Stephure DK. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jun;90(6):3360-6.
- Rolstad SG, Moller A, Bryman I, Boman UW. Sexual functioning and partner relationships in women with Turner syndrome: some empirical data and theoretical considerations regarding sexual desire. *J Sex Marital Ther.* 2007 May-Jun;33(3):231-47.
- Hettmer E, Hoepffner W, Keller E, Braehler E. Studies on sexual development, sexual behavior and ability to experience sex of young women with Ullrich-Turner syndrome. *Ther Umsch.* 1995 Feb;52(2):146-9.
- Carel JC. Growth hormone in Turner syndrome: twenty years after, what can we tell our patients? *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jun;90(6):3793-4.

# ГЛАВА 21

## Психологични и психиатрични аспекти при синдром на Търнър

DAVID H. SKUSE  
(ДЕЙВИД Х. СКУЗЕ)  
г-р, професор  
отделение по поведенчески  
и мозъчни науки,  
Институт за детско здраве  
Лондон, Обединено кралство



## Социално адаптиране и поведение

Синдромът на Търнър може да причини затруднения при малък брой деца и възрастни по отношение на тяхната приспособимост към нашия образователен и социален свят. Не знаем със сигурност колко разпространени са тези проблеми, тъй като няма цялостно проучване, проведено при представителна извадка на жени със синдром на Търнър. Тези, при които диагнозата не е поставена при раждане, обикновено първоначално се преглеждат от клиницисти поради свързания проблем с растежа или липсата на спонтанна поява на вторични полови белези през пубертета. Приетата стойност за честотата е около 4 на 10 000 раждания на живи момичета. В Обединеното кралство има около 20 милиона жени на възраст под 50 години, което предполага, че би трябвало 8 000 да са със синдром на Търнър. Малцина от тях, които се преглеждат от лекари поради заболяването, биват насочвани към психолог или психиатър. В едно изследване, направено от нашата група в Института по детско здраве в Лондон през последните 15 години, ние се опитахме да идентифицираме всички известни деца и възрастни със синдром на Търнър от специализираните клиники по детска и обща ендокринология в Обединеното кралство. Учудващо, но открихме само около 2 000, което предполага, че не на всички жени със синдрома се обръща медицинско внимание. Съществува риск, че всички заключения, направени от една атипична извадка, носят

риска от „Несигурност“, което означава, че ще бъдат идентифицирани само онези с най-явните признаци или симптоми. Това би могло да означава, че обсъжданите тук психологични проблеми се отнасят само за малка част от хората с това заболяване. Възможно е да има много други, с по-незабележимо социално и когнитивно нарушение, което може да се смята част от нормалния диапазон на личности и характери. От друга страна, рядко в нашата извадка на жени със синдром на Търнър се среща психологичен или поведенчески фактор, който представлява затруднение; интелектуалното разстройство във връзка с хромозомите е изключение (5). Като цяло, няма корелация измежду нашите случаи между тежестта на физическото състояние и свързаните психологически проблеми.

### *Генетични и хормонални влияния*

X-хромозомата притежава по-голяма концентрация на гени, отколкото всяка друга хромозома, които са важни за развитието на нашия мозък и нашите умствени функции. Въпреки че все още съществува противоречие за това кои гени регулират „социалния мозък“ (специфични райони, свързани със социални функции), няма съмнение, че грешният брой полови хромозоми нарушава неговото физическо и функционално развитие. Това е така, защото дозировката на гените обикновено е много прецизна и нашият капацитет за компенсация на наличието на една X хромозома вместо очакваните две е ограничен. Тъй като принадлежността към мъжкия пол се определя от наличието на пълната Y-хромозома и специфични гени в тази хромозома причиняват каскада от събития, които водят до развитието на тестиси и мъжки полови хормони, всеки

фетус само с една X-хромозома ще е от женски пол. В редки случаи при жени със синдром на Търнър остават фрагменти от Y-хромозомата, но това не ги прави повече „мъже“, отколкото тези с една X-хромозома.

Единият от проблемите, който е толкова сложен, че не е възможно да се опише тук, е ролята, която играе генетичният мозаицизъм за психологическите характеристики при жени със синдром на Търнър (7). Под мозаицизъм се разбира наблюдението, че при много хора със синдром на Търнър някои клетки (обикновено произлизащи от кръвта) имат различен хромозомен строеж спрямо другите клетки. Има незабележими разлики в психологическите характеристики на жени, които са монозомни на X-хромозомата (т.е. 45,X, което означава, че всички наблюдавани клетки имат една X-хромозома) и тези, които имат една нормална полова хромозома, но втората е аномална по структура в някои или всички клетки (например изохромозома). От генетична гледна точка двете ситуации не са еднакви, жените с една X имат само едно копие на всички гени, които се експресират от хромозомата.

При жените 46,XX една от двете полови хромозоми не е активна. Тя обаче не е изцяло неактивна, и от двете X-хромозоми се експресират до около двеста гени, което ефективно удвоява тяхната дозировка. Регулирането на дозировката на гените е много важно за нормалното развитие. Наличието на прекалено малко гени от голям брой X-свързани гени допринася за проявата на всички симптоми на синдрома, директно или индиректно. Индиректният начин може да повлияе на хормоналния контрол по време на развитието.

В случай на изохромозома ефективно има три идентични части на X-хромозомите във всички засегнати клетки (въпреки че за тези случаи е присъщ мозаицизъм, като някои клетки съдържат само една X – 45,X). Единствените варианти, които вероятно оказват голямо влияние върху развитието, са: Първо, мозаицизмът, при който има нормална клетъчна линия (46,XX), в която симптомите на синдром на Търнър са много по-леки, ако значителен дял от клетките са достатъчно нормални по отношение на компонента на X-хромозомите. Вторият е, когато аномалната втора хромозома е с кръгова форма. Тя се нарича кръгова хромозома и, ако е малка, може да е свързана с активност и оттам – с експресия на много гени, които би трябвало да са мълчаливи. Липсата на баланс в дозировката води в повечето случаи до забавено умствено развитие. Важно е да се отбележи, че това е единственият вариант на синдром на Търнър, при който е вероятно да има значителни затруднения с ученето във всички области, в това число развитието на езика.

На практика при всички жени със синдром на Търнър яйчиците не се развиват нормално, което води до недостатъчно производство на женския полов хормон естроген и липса на пубертетно развитие. Вероятно естроген е необходим и за някои аспекти на мозъчното развитие, дори преди появата на пубертет, и много момичета със синдром на Търнър имат недостатъчни количества дори през най-ранното си детство. Въпреки че това е теоретически риск, няма доказателства, много ранната хормонална заместваща терапия да има значителни ползи върху поведението или когнитивното развитие;

тя може да има и недостатъци. Обикновено прилагането на заместваща терапия с естроген започва на възраст около 12 години.

След овладяването на потенциалните медицински усложнения на заболяването (много често свързани с вродени сърдечни дефекти) акцент се поставя върху растежа. Най-честата причина за идентифицирането на деца със синдром на Търнър, освен чрез пренатален скрининг или по време на неонаталния период (когато акушерът трябва да забележи периферен оток), е липсата на растеж на височина. Важно е да се отбележи, че снимките в книгите на жени със синдром на Търнър с гънки на шията и ниско поставени уши или скелетни аномалии по никакъв начин не са типични за хората с този синдром, срещани в ежедневната клинична практика. По-малко от 50% имат подобни характеристики, въпреки че болшинството притежават специфични лицеви характеристики, които един опитен клиницист може да идентифицира. За подобряване на растежа като стандартна практика се използва лечение с растежен хормон, което продължава много години, докато дългите кости не се слоят, което прави невъзможно по-нататъшен растеж на височина. Лечението обикновено увеличава окончателния ръст, но все още няма доказателства, които да документират, че този допълнителен прираст оказва голямо влияние на качеството на живот.

От около 20 години се знае, че много (вероятно всички) жени със синдром на Търнър изпитват затруднения в социалните си връзки с другите не само през детството, но и в зряла възраст. Тези затруднения са

относително незабележими и рядко ще се проявят при педиатричен или друг медицински преглед. Те обаче често са главната причина за притеснения на семействата след установяване на медицинското лечение. Ако родителите споделят притесненията си с консултант, отговорът обикновено е, че тези затруднения са разбираеми в светлината на три фактора: Първо, ниският ръст на детето спрямо този на връстниците; второ, фактът, че изглеждат дисморфни; трето, фактът, че се чувстват различни от връстниците си поради своето безплодие. В последните прегледи по темата синдром на Търнър и неговото овладяване (1; 6; 11; 13) не се съобщава за нарушено социално възприемане и отговор, освен в контекста на посочените по-горе три фактора (нисък ръст, безплодие и необичаен външен вид). Съществуват значителни доказателства, че при малка част от хората със синдром на Търнър социалните затруднения се дължат на неправилното разбиране на намеците на другите и липсата на адекватен отговор. Те се дължат главно на разликите в начина, по който мозъците на хората със синдром на Търнър обработват социална информация, а не от индиректното влияние на ниския ръст или самооценката, свързана с безплодието.

# Детство

## Езиково развитие

Центровете на мозъка, които се използват за изразяване и разбиране на езика обикновено са разположени от лявата страна (лявата церебрална хемисфера). При синдром на Търнър тези центрове могат да по-малко „латерализирани“ и поради това да не работят толкова ефективно, колкото би трябвало. Мозъкът обикновено изисква езикът да бъде обработен от лявата страна в специфични области. Ако тези специфични мозъчни райони не се развият нормално и езикът трябва да се обработва в по-широко разпространена мрежа, вероятно обхващаща и дясната церебрална хемисфера, това може да доведе до забавяне и дисфункция. Обикновено първите думи на детето (освен „мама“ или „тате“) се чуват на възраст около 12 до 18 месеца, но при почти половината (40%) от момичетата със синдром на Търнър появата на говор се забавя. Изговарянето на фрази, което обикновено се случва на възраст 36 месеца, се забавя при около едно на пет момичета. От друга страна, евентуалните вербални умения обикновено стават относително по-добри, отколкото невербалните умения (като конструктивните или цифровите способности), които се засягат силно при четири от пет случая.

Изразните езикови умения могат да се класифицират по различни начини, но най-простият е да се направи разграничение между „структурните“ (правилното граматично използване, разбирането на смисъла на думите, запомнянето на това, което някой току що е казал и подходящият отговор) и така наречените „прагматични“ възможности.

Последните изразяват езикови аспекти, които са съществени за социалната комуникация. Ние се научаваме как да използваме езика, за да изразим нуждите си, когато сме деца, но с възрастта обикновено искаме да участваме и в социални разговори.

Деца с синдром на Търнър имат леки затруднения както с изразяването на социално подходящ език, така и с неговото разбиране, макар че основите на езика обикновено не се засягат. Засегнатите области включват:

- Неподходящи инициативи.
- Прекъсване на хората, докато говорят с някой друг, което е свързано с тенденцията за импулсивност.
- Затруднено съставяне на разбираеми изрази, като например обяснение, което е лесно разбираемо за слушателя.
- Тенденция за фокусиране върху една любима тема и непрекъснато връщане на разговора към тази тема отново и отново.
- Използване на контекст, който не е свързан с разговора, например назоваването на имена на хора, които не са познати на слушателя, без допълнително обяснение или представяне на тема, която не е свързана с предшестващия разговор.
- Липсата на връзка и относителната нечувствителност към невербалните и вербалните намеци на срещната страна, което е свързано с по-общата тенденция за липса на социално възприятие.



Около 25% от жените със синдром на Търнър изпитват някакви затруднения, които са в рамките на вероятния клиничен диапазон на тежест, по отношение на използването на езика и социалната комуникация.

Освен изразните езикови характеристики при синдром на Търнър, засегнатите момичета могат да имат също буквално разбиране на езика и ограничена „вербална работна памет“. Родителите скоро разбират, че дъщеря им се затруднява да разбира инструкции, когато те не са изразени ясно или не са много точни. Терминът „работна памет“ се отнася за способността ни да запазваме информацията „на линия“, докато я обработваме. Умението се развива по време на детството; към времето, когато достигат училищна възраст, повечето деца би трябвало да са в състояние да запомнят три свързани инструкции („качи се горе, вземи мръсните си дрехи и ми ги донеси“). Около три от пет момичета със синдром на Търнър ще се затруднят с изпълнението на тази задача. Проблемът често би могъл да е свързан преди всичко с липсата на внимание към инструкциите. Но дори ако те са в състояние да повторят заповедта точно веднага след изричането ѝ, не е задължително да изпълнят задачата; в рамките на минута те си спомнят само първата инструкция и забравят останалите. Раздробяването на инструкциите на прости елементи, като се гарантира изпълняването на всеки един от тях последователно, е важно; и родителите, и учителите трябва да са запознати с този факт. Затруднението за задържането на информацията „на линия“ придобива особено значение при опитите за смятане наум. Това е голямо предизвикателство за много жени със синдром на Търнър както в училище, така и след това в живота.

### *Други приличащи на аутизъм поведения*

Някои момичета със синдром на Търнър имат доста ограничени интереси. Те имат склонност да поддържат една и съща тема в разговорите си и вместо да си играят с въображение, играят формално. Тенденцията за придържане към строгата рутина може да бъде както силна, така и слаба страна. Много момичета със синдром на Търнър (около една трета) обикновено се разстройват от промени в рутината и предпочитат строгата организация на деня във времевите аспекти (напр. тръгване за училище точно в един и същи час) или по отношение на мястото (напр. ходене на училище по един и същи маршрут, сядане на един и същи стол на масата). Като цяло тяхното повтарящо се поведение, ограничените интереси, липсата на гъвкавост и спазването на ритуали по-скоро са леки и не се наблюдава стереотипно моторно поведение, каквото се свързва с деца аутисти. Въпреки това този аспект на поведението на момичета със синдром на Търнър никога не е бил изследван достатъчно систематично, за да заявим със сигурност дали симптомите са редки. Те просто биха могли да се различават от аутистичните характеристики на поведение, които се срещат при децата аутисти. Няма съмнение като цяло, че е налице по-висок риск от аутистични разстройства, отколкото в нормалната популация момичета с нормален интелект, като той е поне 5% (Creswell and Skuse, 2000).

### *Социални умения*

Много момичета със синдром на Търнър се ползват с популярност сред връстниците си и не изпитват затруднения с намирането на приятели. Те са изключително доверчиви



и очарователни като личности. Тъй като са с нисък ръст, често другите момичета в училище са склонни да се отнасят към тях като по-малки деца; това може да окаже известно влияние върху тяхното социално развитие. От друга страна, те често могат да са обект на закачки и при възрастните е налице тенденцията да приписват тези закачки на ниския ръст. Дразненето е проблем при много деца в училищна възраст и изобщо не е ясно дали момичетата със синдром на Търнър са предмет на закачки поради ръста си или странния си външен вид в по-голяма степен, отколкото другите деца без този синдром. Смятаме, че неподходящото социално поведение може да е по-важен рисков фактор.

Един от често наблюдаваните случаи, които родителите на деца със синдром на Търнър разказват е, че техните дъщери лесно си намират приятели, но и лесно ги губят, често поради трудно обясними причини. С този факт има няколко свързани характеристики. Първо, за много момичета със синдром на Търнър е трудно да поддържат отношения в групи. Те се чувстват много по-добре с един специален приятел и е възможно този специален приятел да ги представя на други момичета и да ги пази в групови ситуации, при които те лесно губят почва под краката си. Този феномен изглежда се дължи на комбинация от фактори: по-бавна обработка на социалната информация; липса на умение за разчитане на социалните намеци по отношение на жестовите и незабележимите езикови характеристики; затруднение при разбиране на нюансите на социалната йерархия). Често те стават зависими от този единствен приятел и ако връзката се разпадне (понякога защото приятелят я усеща като прекалено натоварваща), това може да

доведе до големи емоционални последици. Всички тези фактори влияят върху самооценката: прекалено е лесно проблемите със самооценката да се приписват на ниския ръст или безплодието.

По отношение на специфичните затруднения в социалните отношения, които в зряла възраст могат да доведат до отдръпване и депресия, около едно на пет деца със синдром на Търнър имат аномалии в техните реципрочни социални взаимоотношения, които вероятно имат клинична тежест. Това не е свързано с влошен интелект; изглежда по-скоро е свързано с относителна липса на разбиране на мислите и чувствата на другите хора. Около една четвърт от тях настоява да каже на хората неща, които те вече знаят, тази цифра е над два пъти повече от тази при типичните развиващи се деца и е характеристика, която може да дразни хората. Момичетата със синдром на Търнър знаят за липсата си на социални умения и е възможно да се опитат да моделират поведението си според това на сестра или близък приятел, за да бъдат приети. Тенденцията да не гледат в очите или много рядко хората, на които говорят, е характеристика при почти една на пет жени със синдром на Търнър, макар че се открива при по-малко от 5% в общата популация; фактор, който също пречи на развитието на нормални социални отношения (4; 8). Близко една от шест жени със синдром на Търнър няма дори една или две близки приятелки.

### *Моторни умения*

Възможно е да има някои различия по отношение на техните моторни умения спрямо останалите им връстници и това се отнася както до общите, така и до фините моторни

способности. Тяхната координация „ръка-око“ не е развита до нормалната степен и пространственото им възприятие е лошо. Всичко това означава, че много деца със синдром на Търнър няма да участват в спортни отбори. Може пречка за това да е техният нисък ръст и непохватност, но основният фактор те да не бъдат включвани в училищни отбори е свързан с тяхната обработка на социална информация. Когато участвате в отбор, ние трябва да сме в състояние да четем мислите на другите и да измерваме нашия принос за развитието на другите в екипа в името на споделена цел. За много момичета със синдром на Търнър този процес е истинско предизвикателство. Почти една трета от жените със синдром на Търнър не могат да карат колело, а около една от шест не може да се храни с нож и вилца. Тези дефицити на моторни умения се обсъждат малко в презгледите на „предизвикателствата“, свързани със синдрома на Търнър, но те определено могат да оказват голямо влияние на социалното развитие.

### *Комуникация*

Когато общуваме с други хора лице в лице, трябва точно да разчетем техните изразения на лицето и да използваме подходящи изразения на лицето от своя страна, за да се развие реципрочно социално отношение. Момичетата със синдром на Търнър не притежават целия набор от лицеви изразения, присъщ за другите на тяхната възраст, и е възможно да не могат да използват спонтанно социалните усмивки за насочване на техните взаимодействия. Възможно е също да се затрудняват с разчитането на настроението на другите хора: това може да се превърне в проблем при връстниците, които са по-малко толерантни от

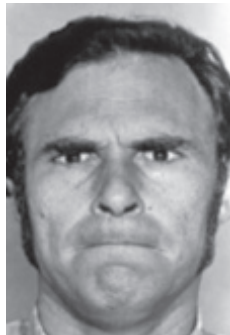
възрастните или някой, който не ги разбира толкова добре. Способността да разпознаеш кога на някой му е омръзнало да слуша как му говориш за любимата си тема е важна, но за тях е прието да продължат да говорят за нея по-дълго време, отколкото е подходящо в социален аспект. Около 15% не използват невербални жестове и други невербални намеци в своята комуникация и 25% са относително неизразителни в социален план, не използват подходящи усмивки или изразения на лицето в същата степен, каквато е присъща за типичните жени на същата възраст (9).

Техният относително беден набор от изразни характеристики може да доведе до затруднения при социалните взаимодействия с другите деца и до потенциален конфликт с учителите. Въпреки родителите могат да се ядосват от това, че дъщеря им не реагира адекватно на тяхното настроение и обръща внимание само на собствените си интереси. Въпреки тези характеристики, момичетата със синдром на Търнър обикновено са очарователни и дружелюбно настроени.

Жените със синдром на Търнър обикновено имат проблеми с разчитането на лицевите емоции, особено негативните емоции, както е показано на фигурата по-долу, която обозначава тъга, страх, гняв и възмущение. Причината за това не се знае, но вероятно е свързана с липсата на нормална връзка между районите в мозъка, които обикновено отговарят за разпознаването на емоциите. Най-голям проблем има при разпознаването на страх: средно жените 45,Х притежават по-малка подобна възможност, отколкото над 90% от общата популация. Вероятно един от факторите, които допринасят за това, е тяхната неспособност да използват информацията от очите, за да намекнат за

## Фигура

Емоционални лица, от серията „60 лица“, подготвена от Пол Екман. (Pictures of Facial Affect)  
<https://www.paulekman.com/research>



основната емоция. Интересен е фактът, че много жени със синдром на Търнър не изпитват чувство на страх, дори в ситуации, които другите хора биха сметнали за такива. Вероятно затова те рядко обичат да гледат филми на ужасите, които са предназначени да предизвикват подобни чувства.

### *Намиране на приятели*

Момичетата със синдром на Търнър често се ползват с популярност сред другите деца в основното училище, защото са толерантни и внимателни към другите, особено към по-малките от тях деца. Според нашите наблюдения на по-късен етап от живота предпочитаната професия за тези жени е свързана с грижата за деца в предучилищна възраст, особено в яслиите. Причините за това може да са много и да не са свързани само с тяхното безплодие; толерантният им характер е друг положителен фактор. Тази професия освен това е много структурирана и не изисква сложни междуличностни отношения между възрастните.

Повечето деца със синдром на Търнър изпитват желание да си намират приятели сред момичетата на тяхната възраст; те изглеждат като стереотип „по-женствени“, отколкото повечето момичета. Смятаме, че това е свързано с това, че те наблюдават женското поведение и моделират собственото си поведение според него, което изисква разбиране за това какво прави момичетата различни. На тях им е трудно да научат социалните умения и оттам – да си намерят приятели, без да положат известни усилия. Поради това, че са дребни, те изглеждат по-млади, отколкото са, и това може по много начини да е пречка. Като цяло ние сме склонни да се отнасяме към децата според техния размер (и предполагаме възрастта от този аспект). В резултат на това момичетата със синдром на Търнър често се третират от възрастните така, като че ли са по-малки, отколкото са.

Възможна е появата на затруднения, ако социалните умения са нарушени поради обсъдените причини, и родителите може да не са сигурни дали произтичащата от тях социална изолация е свързана с тяхното медицинско заболяване. Това се превръща в по-голям проблем през юношеството, тъй като социалният свят става много по-сложен. По-трудно е да се поддържа изключителна връзка само с един „специален приятел“ и е налице увеличаваща се тенденция при момичетата да излизат на групи. При развиващите се нормално момичета се появява интерес към момчетата, но по същото време тези със синдром на Търнър са относително отдалечени от сексуалните помисли, присъщи за обикновените момичета. Психосексуалната незрялост се смята за характеристика на синдрома на Търнър, но липсата на интерес към секса често се приписва на ниския ръст и/или безплодието. Това не изглежда много вероятно. Ниските жени без синдром на Търнър определено се интересуват от секса. Жените, които са безплодни поради различни от синдрома на Търнър причини, също са сексуално активни. Вероятно обяснението е свързано с разликите в развитието на мозъчните райони, които обикновено се активират от сексуалния интерес при жените със синдром на Търнър, и в липсата на интеграция с по-големите мозъчни (кортикалните) области, които превръщат възбудата в действие.

Би трябвало да е възможно някои от причините за липса на приятелства, при тези малцина жени, които трудно задържат приятелите си, да могат да се отстранят чрез няколко прости правила:

- Необходимо е да се вслушват в другите и да реагират на това, от което те

се интересуват, а не да се прехвърлят собствените помисли върху тях.

- На второ място, трябва да се помни, че всички социални разговори изискват обратна връзка, която често липсва при синдром на Търнър.
- Трябва да се научат да разчитат езика на тялото на другите хора, за да могат да определят, кога им досаждаме или ги гразните.

Помнете, че при децата с дефицит на социални умения те ще бъдат усилены в групите: повечето момичета със синдром на Търнър се чувстват по-удобно, когато взаимодействат с едно друго дете.

### *Дефицит на вниманието, импулсивност, хиперактивност*

Сред децата със синдром на Търнър по време на ранния и средния период на детството често се съобщава за проблеми с вниманието у дома и в училище. Тежестта на свързаната хиперактивност след това намалява, макар че лошо внимание може да се наблюдава в юношеските и дори зрелите години. Делът на тези, които имат значителни проблеми с вниманието в детството, е над 75%, това може да окаже влияние на ученето. Не се знае дали този проблем се повлиява от стимулиращи лекарства като Ritalin.

## Математически и невербални когнитивни умения

Повечето жени със синдром на Търнър изпитват големи затруднения с математическите способности. За това има няколко причини. Най-важната е, че поради причини, които не разбираме, синдромът на Търнър се свързва с фундаментален проблем с разбирането на цифрите. Обикновено, когато ни питат дали едно число е по-голямо или по-малко от друго, ние в ума си поставяме тези числа върху "линия". Вероятно сме се научили да правим това още като деца, преди да тръгнем на училище. Момичетата и жените със синдром на Търнър обаче не могат да използват тази техника за решаването на основни въпроси, тъй като начинът, по който се е развил техният мозък, не им позволява да си представят линия с числа. Вследствие на това всяко, дори много просто решение, свързано с числа, ще им отнеме много повече време, отколкото при другите. Скоростта на обработка е от голямо значение – на момичетата със синдром на Търнър ще им трябва много повече време за изпити, които изискват използването на математически умения. Втората причина за проблемите им с математиката е, че те не могат да задържат информацията „на линия“ толкова лесно, колкото другите хора, така че смятането наум е почти невъзможно, освен ако задачата не е много проста или може да бъде наизустена. Третата причина е свързана с когнитивното развитие на уменията, необходими за разбиране на

пространствените връзки между обектите. Изглежда жените със синдром на Търнър се представят по-зле, отколкото типичните жени на същата възраст, в целия диапазон на невербални умения.

Усещане за степента на затруднение, изпитвана от жени със синдром на Търнър, може да се придобие чрез разглеждане на резултатите от задача за копиране, при която се използва сложна фигура, която често се употребява при невропсихологично изследване. Задачата е първо да се копира това, което се вижда. Използват се цветни моливи, така че редът, по който се копират различните елементи на фигурата, да може след това да бъде определен. След 30 минути от лицето се иска да възпроизведе фигурата по памет. По-долу са показани примери на фигури, начертани от жени със синдром на Търнър и нормален вербален интелект в сравнение с фигурите, начертани от нормално развиващи се деца.

### *Тест със сложна фигура на Rey-Osterrieth*

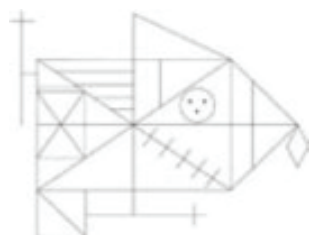
На фигурата по-долу е даден пример за способността на типично развиващо се дете на възраст между 6 и 10 години да копира директно фигурата и да запомни това копие след известно време. Има стандартни начини за оценяване на точността на възпроизвеждане на фигурата от лицето, което се тества.

На фигура а) сложната фигура е възпроизведена от момиче със синдром на Търнър, а на б) същата е възпроизведена след 30 минути. Момичето има нормален вербален и невербален интелект. Нейното копие не е толкова подробно, колкото примерът по-долу, и възпроизвеждането по памет

## Фигура

Сложната фигура на Rey-Osterrieth. Представителни рисунки, които илюстрират свързаните с възрастта промени в продуктите и процесите между условията за копиране и запаметяване. <http://www.cogsci.ucsd.edu/DCNI/research.normal.htm>

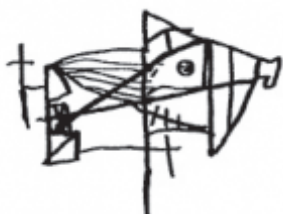
модел



копие

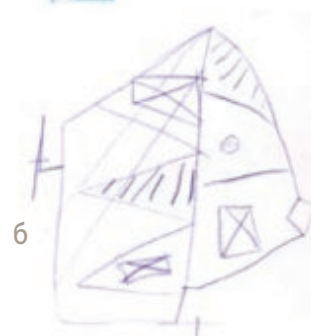
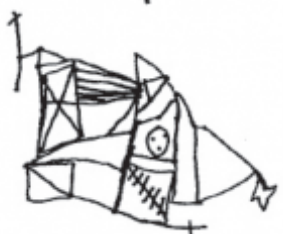
памет

6 годишна  
възраст



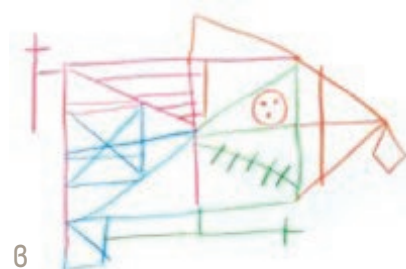
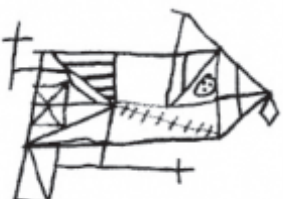
а

8 годишна  
възраст



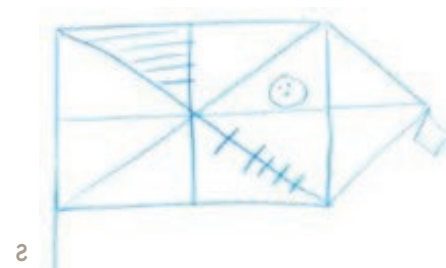
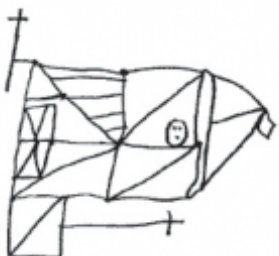
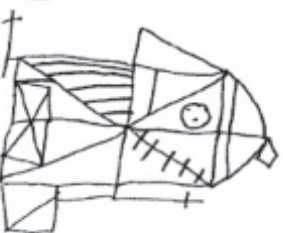
б

8 годишна  
възраст



в

10 годишна  
възраст



г



е по-лошо от очакваното, отчитайки факта, че при тест на IQ тя е показала почти средни способности. Имайте предвид, че обичайният начин за чертане на тази фигура по време на първия етап на копиране е да се нарисува тялото, което изглежда като ракета, с помощта на розовия молив. Повечето деца от примерите горе правят това, но нито момичето, нито жената със синдром на Търнър правят същото. Това създава впечатлението, че те виждат фигурата като сбор от отделни части, а не като цяла форма с допълнителни детайли. Не знаем точно защо хората със синдром на Търнър имат такива зрително-пространствени проблеми, но те сочат, че важни райони в мозъка, които са свързани с обработката на визуална информация, не комуникират помежду си. Тенденцията за фокусиране върху детайлите и пропускане на общата картина може да повлияе на други личностни аспекти на хората със синдром на Търнър.

Фигурите в) и г) са нарисувани от жена със синдром на Търнър на възраст около средата на двадесетте години. Тя също има нормален вербален и невербален интелект, като и двата са близо до средните. Нейното първоначално възпроизвеждане на фигурата (в) е относително добро, макар и не толкова точно, колкото би се очаквало предвид способностите ѝ. От друга страна, споменът ѝ за фигурата е много слаб, с много липсващи детайли (г). Тя е по-лоша от запомнената фигура, нарисувана от обикновено 10-годишно дете, която също е показана на илюстрацията.

## Зряла Възраст

Погозираме, че много хора със синдром на Търнър остават недиагностицирани. Поради това всички коментари за поведението им като цяло трябва да отчитат факта, че относително малкият брой на тези, които обсъждат социалните си затруднения, може да представлява малък дял от общия брой. Въпреки усилията за анализ от всички специализирани клиники в страната, идентифицирахме не повече от 20% погозирани случаи при възрастни. Основната причина за тази липса на успех може да е, че жените със синдром на Търнър в Обединеното кралство не продължават да посещават ендокринолози след като приключат с педиатричните услуги. Вероятно жените, които продължават проследяването, са по-сериозно засегнати по някакъв начин.

Един от често споменаваните проблеми е липсата на самоинициативност и прекомерната склонност за доверие към другите. В работата това означава затруднение за отклоняване на молба и отстояване на собствените си права. Това може да е свързано с факта, че при синдром на Търнър емоционалното регулиране е доста затруднено и идеята за конфронтиране с някой на по-висока длъжност и рационален спор може да е трудна за обмисляне. Въпреки че тази липса на самоинициатива често се приписва, понякога прибързано, на ниския ръст, няма доказателства в подкрепа на мнението, че жените с нисък ръст са по-малко инициативни, отколкото тези със среден ръст. По-вероятно проблемът е свързан с развитието на мозъчните вериги, които са свързани със самоинициативата. Комбинацията от наличието на

една нормална X-хромозома и дефицит на естроген влияе много върху развитието на мозъчните вериги, които са изключително важни за нормалното емоционално регулиране и социалното възприемане.

Някои от социалните проблеми, типични за детството, продължават да представляват проблем и в зряла възраст. Намирането на близки приятели може да е трудно поради необходимостта да се настроиш на същата вълна, като при другите хора. Въпреки че разпознаването на лицевите емоции се подобрява с практиката, все още може да представлява проблем определянето кога някой се гразни или е ядосан. Също така относително бавната обработка на невербалните и вербалните намеци при разговор и затрудненията за свързване на това, за което се говори, с емоционални индикатори във вербални и невербални области (тон на гласа, език на тялото) може да затрудни точното разчитане на намеренията на другите хора. Всичко това допълнително се влошава от тенденцията за избягване на пряк контакт с очите на другите (10).

Много жени със синдром на Търнър избират да работят предимно с деца. Както споменахме по-горе, за това има достатъчно добри причини. Справянето със сложната социална среда на възрастните може да донесе голямо напрежение на жените със синдром на Търнър, защото те трябва съзнателно да обработват информацията за колегите си по начин, от който повечето хора не се нуждаят. Поради това те могат да развият възприятелни умения близо до нормалните, но за сметка на умствената енергия.

## Проблеми с психическото здраве

Обикновено жените със синдром на Търнър имат високи нива на социална тревожност, която може да се изостри от притеснения за собствената им женственост и безплодието им. Не е учудващо, че някои стават жертва на социално отгърпване и депресия. Публикувани са редица проучвания за преобладаването на значителни психиатрични разстройства, свързани със синдром на Търнър, които използват системни методи за оценка. В Института по детско здраве в Лондон проведохме едно от системните проучвания на този въпрос, при което над 50 жени със синдром на Търнър бяха интервюирани за тяхното текущо и минало психическо здраве с помощта на стандартизирани процедури. Резултатите са поучителни, макар че трябва да се оценят в светлината на факта, че не е възможно да се получи еквивалентна информация от жени от общата популация на същата възраст. Затова не можем да сме сигурни доколко тези жени със синдром на Търнър се различават от общата популация. Надявахме се да адресираме въпроса дали знанието, че някой е безплоден, е свързано с проблеми с психическото здраве, чрез интервюиране на сравнителна група жени с преждевременна яйчникова недостатъчност, но това изглежда неосъществимо. Такава сравнителна група все пак е използвана от Schmidt et al (2006) в проучване, което се фокусира върху това, дали синдромът на Търнър е свързан с личностни характеристики от рода на срамежливост и социална тревожност. Учудващо, но доста сходни резултати бяха получени и в двете извадки,



в които броят на срамежливите и разтревожените бе еднакъв. Към днешна дата доказателствата сочат, че не трябва да допускаме, че преобладаването на проблеми с психическото здраве е присъщо за жени със синдром на Търнър, въпреки че причините за техните затруднения с психическото здраве могат да се различават от тези при другите.

Интервюирахме жени, които изразиха съгласие да участват в проучването, от база данни на жени със синдром на Търнър, които са известни на ендокринолозите в клиниките, интересувачи се специално от това заболяване, в Обединеното кралство. Не знаем доколко представителни спрямо всички, които са били диагностицирани със синдром на Търнър, са жените, които се съгласиха да участват в проучването. Въпреки това те вероятно са по-представителни отколкото тези, описани в единствения друг проект, използващ стандартизиран метод за установяване на проблеми с психическото здраве (3), защото в другото проучване участниците трябваше да се съгласят да прекарат 4–5 дни в изследователски център в САЩ. Това вероятно е затруднило набирането на жени с тежка социална тревожност и социални фобии (делът на които, според авторите, е учудващо нисък в тяхната интервюирана извадка). В нашето проучване жените бяха посещавани по домовете.

В едно скорошно проучване на нашата изследователска група почти 40% от жените имат понастоящем или са имали значителни проблеми с психическото здраве. Като цяло, колкото по-късно е била поставена диагнозата синдром на Търнър, толкова по-тежки са тези проблеми; те се откриват с се откриват с по-голяма вероятност при жените, чиято диагноза не е била поставена преди тяхното юношество.

Разстройствата на психическото здраве принадлежат към две широки категории. Първо, много жени имат някаква форма на интензивна тревожност. В повечето случаи това се проявява като агорафобия (страх от обществени пространства, оттам нежелание да напускат дома си) и свързана социална тревожност (10%); те отказват да напускат домовете си и да участват в социални ситуации. Другите жени имат специфични фобии и интензивна свързана тревожност, водеща до панически атаки (5%) или генерализирана тревожност. Социалните фобии са свързани с липсата на социални умения и липсата на сигурност в социални ситуации, разбирането, че те правят нещо погрешно, но не могат да разберат ясно какво е то.

Втората основна категория на разстройства е депресията. Една от пет жени или е била депресирана по времето на наблюдение, или е била лекувана поради депресивно заболяване. Това често се свързва с тревожност. Някои са били лекувани с антидепресанти в продължение на няколко години. Някои са имали свързани хранителни разстройства, в това число анорексия нервоза и булимия нервоза. Не е възможно да се определят и изяснят предразполагащите фактори за тази депресия при повечето от интервюираните жени. Нито една от тях спонтанно не спомена безплодието като важен фактор, но някои се притесняват от липсата на социални отношения. Късното диагностициране има обаче голямо значение и изглежда, че е допринасящ фактор. Няколко жени споменаха относително ниския си ръст, но изглежда той няма някакво голямо значение за състоянието на психическото им здраве. Нашите резултати показват, че текущо депресивно заболяване с клинична тежест имат 13% и че допълнителни 7% са имали значителен

депресивен епизод. Делът на тези с текуща депресия е подобен на докладвания от Cardoso et al (2004), въпреки че те установяват, че много повече (36%) са имали тежка депресия по време на живота си. В едно проучване на жени със синдром на Търнър, проведено от Sutton et al (2006), делът на тези с депресия е много по-малък. В това проучване има не толкова систематична оценка на психическото здраве, на авторите питат участниците (деца и жени) за притесненията, които имат във връзка със синдрома на Търнър. Безплодието непрекъснато се споменава като основно притеснение, заедно с ниския ръст. Може да се предположи, че разликите между резултатите в нашето проучване и това на Sutton et al (2005) се дължат главно на културни различия. Съществува известно съмнение, че ръстът на възрастните е въпрос от по-голямо значение за мъжете и жените в САЩ, отколкото в Обединеното кралство. Съществуват доказателства от други източници, че и двата пола в САЩ смятат за идеален ръст при възрастните такъв, който е с няколко сантиметра в повече от идеалния ръст, цитиран от популациите навсякъде другаде по света. Не знаем защо жените със синдром на Търнър в Обединеното кралство се притесняват по-малко от безплодието си, отколкото тези в САЩ, но това може да се дължи на факта, че получават по-голяма подкрепа от групите и не се набляга толкова на необходимостта да се изпълни това, което се смята за призванието на жената.

## Резюме

Хората със синдром на Търнър обикновено имат нормален интелект и са в състояние да постигнат успех в много различни области на живота, както по отношение на личните им отношения, така и академичните и тези на работното място. Има две основни области на уязвимост, които трудно се разпознават от специалистите, полагащи грижи за момичета и жени със синдром на Търнър, макар че са добре известни на родителите и лицата с този синдром. Първо, това е въпросът със социалната уязвимост. Той не се дължи главно на ниския ръст или притесненията относно безплодието. Той е свързан с различното развитие на ключови области в мозъка, които обработват социална и емоционална информация при хората със синдром на Търнър. Социалните затруднения, с които се сблъскват, често са свързани с невъзможността за разчитане на социалните намеци (и предоставянето на подходящи социални сигнали на другите). Едно от последствията на това е, че много жени със синдром на Търнър прекалено се доверяват на други хора и това може да доведе до значителни проблеми както в детството, така и в зряла възраст. Неуспешното поддържане на приятелства, което е проблем за децата и юношите в частност, може да доведе до загуба на самоувереност и социална тревожност и депресия, или до хранително разстройство. Като цяло психиатричните проблеми са по-разпространени при жените, на които диагнозата е била поставена късно, а не през юношеските или ранните детски години.

Втората главна област на уязвимост засяга обработката на зрително-пространствена

и числова информация. Причината почти всички жени със синдром на Търнър да бъдат засегнати се крие в разликите в развитието на тези части от мозъка, които са необходими за обработката на тази информация. В училище, ако няма разбиране за тези проблеми (може би защото в училище не знаят, че детето има такъв синдром или не им е дадено обяснение за свързаните с него специфични затруднения при ученето), момичетата могат да разберат, че не се справят добре с предмети, изискващи прилагането на тези умения, и могат да бъдат обвинени, че не полагат достатъчно усилия. На практика родителите ще знаят колко лесно гъщеря им може да загуби ориентация в непознато място и как четенето на карта може да е голямо предизвикателство. Аритметичните изчисления от рода на „колко ресто дължа за тази покупка“ могат да изискват повече време при лице със синдром на Търнър, отколкото при типична жена на същата възраст. Всички тези фактори са пречка за развитието на социална увереност и при някои уязвими момичета и жени може да доведе до агорафобия и отдръпване от обществото. Важно е педиатрите и ендокринолозите, които наблюдават жените със синдром на Търнър, да разбират тяхната уязвимост и свързаните с нея потенциални рискове. Докато тревожностите и социалните фобии, за каквито се съобщава често при жени със синдром на Търнър, се приписват изключително на техния нисък ръст или притесненията им за безплодието, те няма да получат подходяща помощ.

## Литература

1. Bondy CA. Turner syndrome 2008. *Hormone Research*. 2009;71 Suppl 1:52-6.
2. Bondy CA; Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(1):10-25.
3. Cardoso G, Daly R, Haq NA, Hanton I, Rubinow DR, Bondy CA, Schmidt P. Current and lifetime psychiatric illness in women with Turner syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 2004;19(6):313-9.
4. Elgar K, Campbell R, Skuse D. Are you looking at me? Accuracy in processing line-of-sight in Turner syndrome. *Proc Biol Sci*. 2002 Dec 7;269(1508):2415-22.
5. Kuntsi J, Skuse D, Elgar K, Morris E, Turner C. Ring-X chromosomes: their cognitive and behavioural phenotype. *Ann Hum Genet*. 2000 Jul;64(Pt 4):295-305.
6. Hjerrild BE, Mortensen KH, Gravholt CH. Turner syndrome and clinical treatment. *British Medical Bulletin*. 2008; 86:77-93.
7. Jacobs P, Dalton P, James R, Mosse K, Power M, Robinson D, Skuse D. Turner syndrome: a cytogenetic and molecular study. *Ann Hum Genet*. 1997 Nov;61(Pt 6):471-83.
8. Lawrence K, Campbell R, Swettenham J, Terstegge J, Akers R, Coleman M, Skuse D. Interpreting gaze in Turner syndrome: impaired sensitivity to intention and emotion, but preservation of social cueing. *Neuropsychologia*. 2003a;41(8):89405.
9. Lawrence K, Kuntsi J, Coleman M, Campbell R, Skuse D. Face and emotion recognition deficits in Turner syndrome: a possible role for X-linked genes in amygdala development. *Neuropsychology*. 2003b Jan;17(1):39-49.
10. Mazzola F, Seigal A, MacAskill A, Corden B, Lawrence K, Skuse DH. Eye tracking and fear recognition deficits in Turner syndrome. *Soc Neurosci*. 2006;1(3-4):259-69.
11. Morgan T. Turner syndrome: diagnosis and management. *American Family Physician*. 2007;76(3):405-10.
12. Schmidt PJ, Cardoso GM, Ross JL, Haq N, Rubinow DR, Bondy CA. Shyness, social anxiety, and impaired self-esteem in Turner syndrome and premature ovarian failure. *Journal of the American Medical Association*. 2006;295(12):1374-6.
13. Sutton EJ, McInerney-leo A, Bondy CA, Gollust SE, King D, Biesecker B. Turner syndrome: four challenges across the lifespan. *American Journal of Medical Genetics A*. 2005;139A(2):57-66.

ГЛАВА

22

# Фертилитет, спонтанна бременност и донорство на яйцеклетки

OUTI HOVATTA  
(УТИ ХОВАТА)

д.р, професор  
Каролински институт,  
Каролинска университетска болница,  
Стокхолм, Швеция



## Фертилитет

Яйчниковата недостатъчност е един от характерните симптоми при синдром на Търнър. При женските фетуси със синдром на Търнър се наблюдава нормален брой развиващи се яйцеклетки по време на феталния период и до 18-та седмица на бременността. През по-късния етап от феталния период настъпва масивна, прогресивна загуба на яйчникови фоликули, съдържащи малки незрели яйцеклетки (1–2). Предполагамата причина за тази загуба се свързва директно с липсващата X хромозома, или по специално хетероложната X хромозома, която е двойна при 45,X-фетусите, и липсата на мейотично кръстосване (3–4), когато липсва една X хромозома. Това сдвояване на подобни хромозоми (например сдвояването на двете хромозоми номер 5) се наблюдава във всички клетки, когато клетките се делят. Не се знаеше на каква възраст яйцеклетките изчезват тотално от яйчниците, докато нашите последни резултати (5) не разкриха, че 15 от 57 (26%) момичета със синдром на Търнър на възраст 8–19,8 години, насочени към нашата болница за оценка на техния потенциал за плодовитост, имат фоликули в малки парчета от яйчниковия кортекс, взети за биопсия (това се описва по-подробно по-нататък в тази глава). Подобни фоликули са откривани и при момичета на възраст между 12 и 16 години, но след това се наблюдава явно намаляване.

От всичките момичета със синдром на Търнър в нашето проучване, 39% са имали някои признаци на спонтанен пубертет, докато по-ранните проучвания показват, че около 30% са имали признаци на пубертетно

развитие (6). Увеличаващият се дял на момичета със синдром на Търнър с поне някои признаци на спонтанен пубертет вероятно се дължи на подобрената диагностика на синдрома. Сега се идентифицират и момичета със слаб фенотип или физически белези и те са тези, при които е по-вероятно да има остатъчна функция на яйчниците.

Около 2–5% от момичетата със синдром на Търнър се очаква да имат спонтанна първа менструация (6–8) и имат възможност за спонтанно забременяване, но този дял вероятно също се увеличава поради подобреното разпознаване на синдрома. Без медицинска помощ или осиновяване 95% от зрелите жени със синдром на Търнър ще останат без деца. Безплодието се посочва като най-вредното последствие на синдрома от жените със синдром на Търнър, интервюирани в зряла възраст (9).

## Възможности за запазване на плодовитостта

След първите съобщения за успешно криозамразяване на човешка яйчникова кортикална тъкан, запазването на плодовитостта при жени с преждевременна яйчникова недостатъчност се превърна в стандартен вариант при момичета и млади жени, на които се налага химиотерапия (10). Криосъхранението е техника, която включва вземането на биопсия от яйчниковия кортекс и последващо

замразяване на тъканта; след това, когато е уместно, тъканта се трансплантира след размразяване, на жената, от която е била взета биопсията. След трансплантация на замразена и размразена яйчникова тъкан обратно в яйчниците се раждат здрави бебета. Досега около 30% от повторната трансплантация са довели до бременност. Повторната трансплантация на една жена може да се повтаря няколко пъти, при необходимост, ако има достатъчно количество налична замразена тъкан.

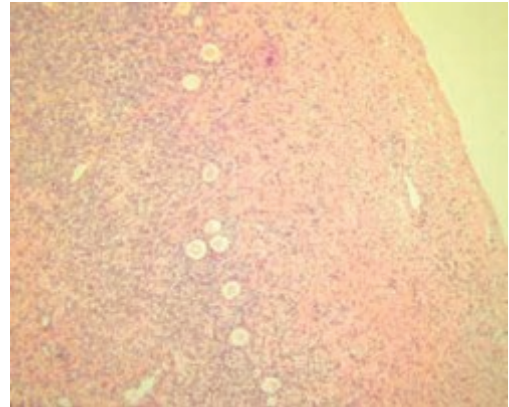
Незрелите яйцеклетки се разполагат в яйчника като тънък слой с дебелина един милиметър под повърхността на яйчника – кортекса (Фигура 1). Парченца от този слой могат лесно да се вземат чрез лапароскопия, която може да се извърши като дневна интервенция. Тези парченца тъкан могат да се замразят и съхраняват, за да бъдат използвани при желание за износване на дете.

В тази светлина е естествено да се изследват възможностите за запазване на плодовитостта и при синдром на Търнър (11). Споменахме, че в нашето първо проучване открихме много девойки, които имат фоликули в яйчниците си (11) (Фигура 2). Във второто и по-голямо проучване, проведено с подкрепата на различни шведски педиатри-ендокринолози, успяхме да определим някои прогностични фактори за намиране на фоликули в яйчниците (5) (Фигура 3).

Сега можем да препоръчваме криосъхранение на яйчникова тъкан на 12-16-годишни момичета със синдром на Търнър, които имат мозаицизъм и/или някакви признаци на спонтанен пубертет. Нормалните серумни концентрации на антимюлеровия хормон (AMH) и фоликулостимулиращия хормон (FSH)

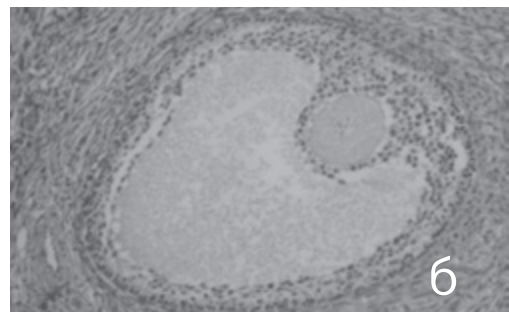
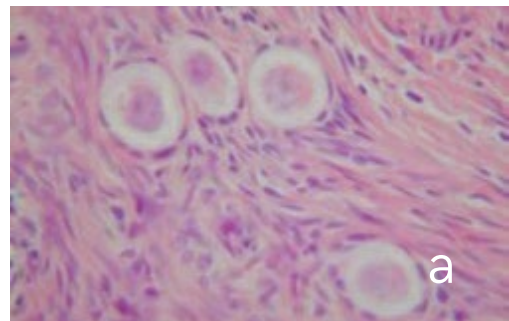
### Фигура 1

Разположение на незрелите яйцеклетки под повърхността на яйчника



### Фигура 2

а) Първоначалните (незрели) яйцеклетки в яйчника на 12-годишно момиче със синдром на Търнър.  
б) Почти узрели фоликули на яйцеклетки в яйчника на 15-годишно момиче със синдром на Търнър





също са положителни прогностични знаци. Тези хормони участват в хормоналния контрол на яйчника. Въпреки това използването на тези прогностични фактори не изключва напълно вероятността от съществуващи фоликули. Фоликули могат от време на време да се откриват в яйчниците на момичета с кариотип 45,X и в яйчниците на момичета, които нямат никакви признаци на пубертет, и имат високи серумни концентрации на FSH и ниски такива на AMH.

По време на биопсия на яйчниците често е възможно да се вземат зрели или незрели яйцеклетки, които могат да се замразят и по-късно да се оплодят със сперма (11–13). Освен това се съобщава за замразяване на майчини яйцеклетки за по-късна употреба от нейната дъщеря със синдром на Търнър (13).

Вероятността за бременност след трансплантация на яйчникова тъкан на жени със синдром на Търнър може да е по-малка в сравнение с жени, които са преминали през химиотерапия, тъй като броят на яйцеклетките в яйчниците на жени със синдром на Търнър е по-малък. Запазването на плодовитостта при жени със синдром на Търнър все още се смята за експериментално и все още не е включено в стандартните препоръки.

Препоръчително е жените със синдром на Търнър, менструация и мозаицизъм да бъдат посъветвани да не отлагат бременността прекалено дълго без наличието на разумни причини, защото преждевременна яйчникова недостатъчност се среща често и преди средната възраст за менопауза. По време на подобни консултации важно е също да се обяснят рисковете на бременността при жени със синдром на Търнър и начините за избягване на възможни усложнения.

## Спонтанна бременност

Спонтанна бременност се съобщава при синдром на Търнър, в отделни случаи и малки анкети (7–8,14). Някои ранни случаи повдигат съмнението за чести хромозомни аномалии у бебетата на жени със синдром на Търнър. Това е определено очевидно при някои форми на структурни аномалии в X-хромозомата (8). Вероятността от увеличен риск от тризомия 21 (синдром на Даун) се базира само на един съобщен случай и не би трябвало да предизвиква опасения. Помятанятия или спонтанните аборти са чести при спонтанна бременност на жени със синдром на Търнър (7). Предполага се, че те се дължат на хромозомни аномалии. Помятанятията обаче също се срещат често при бременности, постигнати с помощта на донорство на яйцеклетки в ранните години на това лечение. В по-скорошен план честотата на помятанятията намаля, предполага се, че причината за това е в матката поради недостатъчно снабдяване с естроген (8; 15–16). С други думи, изглежда като че ли дозата естрадиол, приемана през ранните години, е била недостатъчна, за да позволи нормално развитие на матката, която в много случаи не достига нормалния за зрели жени размер.

Независимо от това дали бременностите са спонтанни или постигнати чрез донорство на яйцеклетки, те винаги са високорискови и изискват особено внимателно наблюдение (17). Преди планирана бременност строго се препоръчва преглед на здравословното състояние, извършен от екип, който има опит в проследяването на жени със синдром на Търнър.



Най-тежкото усложнение по време на бременност е аортна дисекация (18-19). Дисекация на аортата се среща често и при жени със синдром на Търнър, които не са бременни (6). Тъй като дисекацията на аортата може да се лекува и тъй като не е добре да се излага жената на риск от увеличено натоварване на кръвообращението, трябва да се проведе изследване с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) от радиолог/кардиолог, който има опит с това заболяване преди бременност и поне един случай на същото по време на бременност. Необходимо е извършването на ехокардиография за диагностика на бicuspidна клапа. Особено внимание е необходимо при жени с хипертония и история на аортна коарктация. Трябва да се следи също състоянието на щитовидната жлеза и глюкозната поносимост. Всичко това се извършва най-добре от екип, състоящ се от множество специалисти (17).

## Донорство на яйцеклетки

Днес за жените със синдром на Търнър една добра възможност да имат деца е донорството на яйцеклетки. В ранния период на това лечение случаите на забременяване бяха по-малко, отколкото при жени с преждевременна яйчникова недостатъчност. След това те се увеличиха до нива, подобни на тези в другите групи жени, вероятно поради по-добрите хормонални заместващи терапии (Фигура 4). През последните години случаите на забременяване варират между

40 и 67% на трансфер на ембрион. Случаите на помятане първо бяха високи, до 50%, но след това спаднаха до 25-40%. Съобщеният брой на живи деца е нисък.

Преди лечение с донорство на яйцеклетки е необходим много добър контрол на здравословното състояние (вижте по-горе) и е необходимо проследяване от специалист. При бременности, постигнати с донорство на яйцеклетки, се описват също и случаи на дисекация на аортата (19).

Високото кръвно налягане, което е често при жени със синдром на Търнър, които не са бременни, може да увеличи риска от хипертония и еклампсия по време на бременността (8; 15-16). Това е основната причина за често наблюдаваното малко тегло при раждането на деца от майки със синдром на Търнър. Другите показатели на деца, родени от майки със синдром на Търнър, са добри.

При жени със синдром на Търнър често се използва цезарово сечение, главно поради тазова диспропорция, причинена от ниския ръст (8; 17). Жените със синдром на Търнър са изложени също на предизвикана от бременността глюкозна непоносимост, която може да прогресира до гестационен диабет.

Бременността с близнаци или по-голям брой деца винаги увеличава риска от усложнения при всички жени. При жените със синдром на Търнър не трябва да се предизвиква забременяване с близнаци поради повишените рискове, които съществуват при тях при бременност. Това може да се избегне изцяло, без да се компрометира възможността от забременяване на жената, чрез прехвърляне само на един ембрион.

Останалите ембриони могат да бъдат криозамразени и след това имплантирани един по един (20).

Адекватната хормонална заместваща терапия в продължение на няколко месеца преди планирано донорство на яйцеклетки и трансфер на ембриони е необходима, за да постигне добре функционираща матка с достатъчно кръвоснабдяване и възприемчив ендометриум (6; 15).

Фигура 3

Добри прогностични признаци за наличие на яйцеклетки в яйчниците. Нито един от тези признаци не е ексклузивен.

Добри прогностични признаци за наличие на яйцеклетки в яйчниците

- Поява на спонтанен пубертет
- Мозаичен синдром на Търнър
- Нормални серумни концентрации на FSH
- Нормални серумни концентрации на AMH
- Възраст 12–16 години

Фигура 4

Бременности след донорство на яйцеклетки при синдром на Търнър. ЕТ: трансфер на ембрион, което означава трансфер на една оплодена яйцеклетка в матката.

Статия	Брой жени	Брой ЕТ	Ембриони /ЕТ	Бременности	Помятания
Rogers et al. (21)	6	-	-	2	-
Yaron et al. (22)	22	58	3,1	14 (23%)	5 (36%)
Press et al. (23)	11	25	-	6 (24%)	3 (50%)
Khastgir et al. (24)	29	68	До 3	28 (41%), 2 триплета	14 (50%)
Foudila et al. (15)	18	33	1,5	22 (67%), 1 близнаци	8 (36%)
Delbaere et al. (25)	9	15	-	5	2 (40%)
Bodri et al. (16)	21	30	1- 4	12 (40%)	3 (25%)
Hovatta et al., 2006	7	10	1	3 (30%)	0 (0%)

# Λυμεπαμυπα

1. Singh RP, Carr DH. The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. *Anat Rec* 1966; 155(3):369-383.
2. Reynaud K, Cortvrindt R, verlinde F, De Schepper J, Bourgain C, Smits J. Number of ovarian follicles in human fetuses with the 45,X karyotype. *Fertil Steril* 2004; 81(4):1112-1119.
3. Speed RM. Oocyte development in XO fetuses of man and mouse: the possible role of heterologous X-chromosome pairing in germ cell survival. *Chromosoma* 1986; 94(2):115-124.
4. Houge G, Boman H, Iybaek H, Ness GO, Juliusson PB. Lack of meiotic crossovers during oogenesis in an apparent 45,X Ullrich-Turner syndrome patient with three children. *Am J Med Genet A* 2006; 140(10):1092-1097.
5. Borgstrom B, Hreinsson JG, Rasmussen C et al. Fertility preservation in girls with turner syndrome: prognostic signs of the presence of ovarian follicles. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(1):74-80.
6. Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004; 151(6):657-687.
7. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(6):1810-1813.
8. Hovatta O. Pregnancies in women with Turner's syndrome. *Ann Med* 1999; 31(2):106-110.
9. Sylven I, Magnusson C, Hagenfeldt K, von Schoultz B. Life with Turner's syndrome--a psychosocial report from 22 middle-aged women. *Acta Endocrinol Copenh* 1993; 129:188-194.
10. von WM, Donnez J, Hovatta O et al. Cryopreservation and autotransplantation of human ovarian tissue prior to cytotoxic therapy A technique in its infancy but already successful in fertility preservation. *Eur J Cancer* 2009.
11. Hreinsson JG, Ojala M, Fridstrom M et al. Follicles are found in the ovaries of adolescent girls with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(8):3618-3623.
12. Kavoussi SK, Fisseha S, Smith YR, Smith GD, Christman GM, Gago IA. Oocyte cryopreservation in a woman with mosaic Turner syndrome: a case report. *J Reprod Med* 2008; 53(3):223-226.
13. Lau NM, Huang JY, MacDonald S et al. Feasibility of fertility preservation in young females with Turner syndrome. *Reprod Biomed Online* 2009; 18(2):290-295.
14. Landin-Wilhelmsen K, Bryman I, Hanson C, Hanson L. Spontaneous pregnancies in a Turner syndrome woman with Y-chromosome mosaicism. *J Assist Reprod Genet* 2004; 21(6):229-230.
15. Foudila T, Soderstrom A, v, Hovatta O. Turner's syndrome and pregnancies after oocyte donation. *Hum Reprod* 1999; 14(2):532-535.
16. Bodri D, vernaev v, Figueras F, Vidal R, Guillen JJ, Coll O. Oocyte donation in patients with Turner's syndrome: a successful technique but with an accompanying high risk of hypertensive disorders during pregnancy. *Hum Reprod* 2005; 21(3):829-832.
17. Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner syndrome study group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(1):10-25.
18. Karnis MF, Zimon AE, Ialwani SI, Timmreck IS, Klipstein S, Reindollar RH. Risk of death in pregnancy achieved through oocyte donation in patients with Turner syndrome: a national survey. *Fertil Steril* 2003; 80(3):498-501.
19. Chevalier N, Bstandig B, Galand-Portier MB, Isnard v, Bongain A, Fenichel P. [Oocyte donation in patients with Turner syndrome: A high-risk pregnancy]. *Ann Endocrinol (Paris)* 2009.
20. Martikainen H, Tiitinen A, Tomas C et al. One versus two embryo transfer after IvF and ICSI: a randomized study. *Hum Reprod* 2001; 16(9):1900-1903.
21. Rogers PA, Murphy CR, leeton J, Hoise MJ, Beaton I. Turner's syndrome patients lack tight junctions between uterine epithelial cells. *Hum Reprod* 1992; 7:883-885.
22. Yaron Y, Ochshorn Y, Amit A, Yovel I, Kogosowki A, lessing JB. Patients with Turner's syndrome may have an inherent endometrial abnormality affecting receptivity in oocyte donation. *Fertil Steril* 1996; 65(6):1249-1252.
23. Press F, Shapiro HM, Cowell CA, Oliver GD. Outcome of ovum donation in Turner's syndrome patients. *Fertil Steril* 1995; 64:995-998.
24. Khastgir G, Abdalla H, Thomas A, Korea I, Iatarche I, Studd J. Oocyte donation in Turner's syndrome: an analysis of the factors affecting the outcome. *Hum Reprod* 1997; 12(2):279-285.
25. Delbaere A, Englert Y. [Turner's syndrome and oocyte donation]. *Gynecol Obstet Fertil* 2002; 30(12):970-978.

часм

4

# Гледната точка на жените със синдром на Търнър

## Историята на Дорти

**Р**одена съм преди 43 години, през 1965 година, в болницата Глоструп. Всъщност появяването ми на бял свят е било планирано да се осъществи у дома, но когато майка ми получила тежък кръвоизлив три седмици преди термина, тя била откарана с линейка в болницата Глоструп, където и съм се родила на следващия ден. Майка ми смятала, че стъпалата ми са много синкави веднага след раждането, но персоналът на болницата не мислел така.

Имала съм големи проблеми с растежа си през първите две години от живота ми и съм повръщала почти цялото количество храна, което са ми давали. Майка ми е трябвало да ме храни на всеки два часа през деня, а акушерката е идвала редовно да ме посещава и измерва теглото ми, като един път съм наддавала малко, а друг път отново съм сваляла теглото си. Когато съм била на две години, моят лекар и акушерката решили, че вече не могат да отговарят за мен и съм била приета в Dronning Louises Børnehospital (детската болница „Кралица Луиз“). След седем седмици майка ми била извикана да говори с лекаря и ѝ казали, че имам дефектна хромозома и сърдечен проблем и че по-късно е възможно да се наложи да ми направят операция. Наименованието „синдром на Търнър“ тогава не било споменато.

След завръщането ми от болницата повръщането внезапно изчезнало и съм започнала



да изяждам цялата си храна. Растях и заяквах, и редовно ходех на посещения за проследяване, първо в Dronning Louises Børnehospital, а по-късно, когато я затвориха, във Fuglebakken Børnehospital (детската болница Fuglebakken). По някое време съм изпаднала от списъците на Fuglebakken, но родителите ми не бяха особено притеснени от това, защото растях. Те смятали, че болницата Fuglebakken би реагирала, ако е необходимо.

Когато бях на 13 години, отидох на преглед в Dental College (Стоматологичния колеж). Там ни посъветваха да се свържем с болницата Fuglebakken и да си уговорим час за посещение.

Във Fuglebakken лекарят поиска да ги посетим отново, за да ме прегледа кардиолог, и никога няма да забравя деня, в който ми казаха, че

се нуждая от операция. Майка ми ми каза, че изборът дали да се подложа на операция, или не, е наш, но когато чух аргументите на лекаря (нямало да живея повече от 30 години, ако не се оперирам), бях достатъчно голяма, за да разбера, че тя е неизбежна. Почти нямах кръвно налягане в краката си, за сметка на високо като небето кръвно налягане в главата и горната част на тялото, защото имах стеснение на аортата. Плачех и крещях, че не искам да умира. Електрокардиограмата, която ми направиха след това, трябваше да е изглеждала много странно.

В училище се карах със „силните“ момичета в класа и успявах да отстоявам правата си, докато не ми казаха, че е дошло времето за операция. Изведнъж изгубих силата да се сражавам на два фронта; заяжданията ме засягаха дълбоко и изживях най-ужасните 18 месеца в живота си.

Да, това отне почти 18 месеца и бях почти на 15 години по време на операцията, на 12 май 1980 година. Стеснението, което лекарите смятали, че е около 1–2 сантиметра дълго, се оказало 6 сантиметра, след като ме отворили, затова се наложило да свикат конференция по средата на операцията.

След операцията нещата наистина потръгнаха много добре. Когато кръвното ми налягане започна да се регулира както трябва и за пръв път опитах да карам колело, си помислих, че е паднала веригата на колелото. Отидох на посещение за проследяване, защото те все още се чудеха защо продължават да чуват сърдечен шум, и откриха, че имам сърдечна клапа с две платна. По онова време те не искаха да правят нищо, но аз продължих с посещенията си за проследяване.

В последните класове на гимназията се сдобих с неколцина приятели, а на шестнадесет години започнах да приемам естроген. Много се радвам, че днешните момичета със синдром на Търнър като правило разполагат с повече информация и възможности за лечение, отколкото ние тогава. Тъй като не приемах естроген преди навършването на 16 години (те искаха първо да мине операцията), започнах с много висока доза естроген, което означава, че само за шест седмици ми се появиха гърди!!! Не можех да лежа по корем, защото това ми причиняваше силна болка от време на време. От психологична гледна точка това не беше най-доброто лечение. Бях тотално объркана. Всичко се случваше толкова бързо, че всъщност нямах време да го проумея.

Всеки път, когато посещавахме Fuglebakken, родителите ми и аз питахме дали има други момичета със синдром на Търнър, с които бих могла да осъществя контакт, и всеки път ни казваха, че поради тяхната клетва за поверителност те не могат да ме свържат с други пациенти. След като започнах лечение с естроген, отидох на посещение за проследяване, по време на което ми взеха кръв за изследвания. Една лаборантка, единствената, на която се разрешаваше да ме докосва, ме съжали и каза, че трябва да вземе кръв от друго момиче със синдром на Търнър веднага след мен. Излязох навън и тайно погледнах – и какво видях: огледалният си образ!!! Това беше странно преживяване. Не говорих с нея, но успях да разбера от персонала, че тя е дъщеря на някакъв собственик на заведение на остров Фюн. За щастие в къщи имахме справочник на заведенията в Дания, заедно с телефонните им номера. След като помислих малко, звъннах и попитах: „Имате ли дъщеря със синдром на Търнър“? От другата страна



настъпни пълно мълчание, но дъщерята взе слушалката и след това с нея поддържахме кореспонденция в продължение на няколко години.

Когато бях втора година ученичка в гимназията, баща ми един ден пътувал от работата към дома ни през моста, свързващ Amager със Sjælland. Докато слушал радио, чул, че Йоханес Нилсен и Бенте Конрадсен търсят членове, за да сформират мрежова група за момичета със синдром на Търнър в Sjælland. Държейки волана с една ръка, той записал телефона на Бенте Конрадсен с другата. След като пак помислих малко пред телефонния апарат, аз се осмелих да се обадя. Насърчавана от родителите си, аз се обадих и говорих с Бенте и се споразумяхме да отида на следващата среща, която трябваше да се проведе в Sjælland. Направо хвърчах след тази среща. Вече не бях сама!!

Взех изпитите си в училище през 1985 година и след това отидох в Колежа по технологии, за да стана по-независима. По време на един уикенд, който се случи да прекарам вкъщи, припаднах и, когато дойдох на себе си, повърнах. Извикахме дежурния лекар, който каза, че това е грип и забрави да измери кръвното ми налягане и пулса. Посъветва ме по-нататък да посетя своя кардиолог.

Тъй като състоянието ми все повече и повече се влошаваше, майка ми се обади на моя общопрактикуващ лекар в понеделник, и той веднага ѝ казал, че от това, което чува, смята, че трябва да отида в болница. Майка ми се обади на моя кардиолог и уговори час за посещение още същия ден. След като ме приеха в болницата Rigshospitalet, много неща се случиха за страшно кратък период. Оказа се, че имам руптура на аортата и бях

оперирана още през първата нощ. Поставиха ми и нова сърдечна клапа, която оттогава нататък е мой верен спътник вече 23 години.

Днес живея в малка къща с тераса и работя като медицинска секретарка. Дълги години работех на пълен работен ден, но сега съм с гъвкаво работно време, главно заради слуха си. Радвам се, че има за какво да ставам сутрин, но и се наслаждавам на това, че имам малко повече енергия за несвързани с работата неща. Ангажирана съм в датската асоциация за трудно чуващи хора и имам много познати.

Ами, това е историята на моя живот. Всичко това звучи много драматично и мислех, че животът ми е бил ужасен, но това не е вярно. Животът ми е бил много хубав. Да, той не е бил обситан с рози, но пък чий живот е? Не се ли сблъскваме всички с неща, които бихме предпочели да не се случват? Мисля, че е така. Въпреки всичко, през което съм преминала, радвам се, че съм жива. Най-големият ми проблем в момента не е сърцето ми, което всъщност не забелязвам, а слухът ми! Музиката винаги е заемала голяма част от живота ми, затова ми беше много трудно, когато загубих част от слуха си. Така че другите хора не могат винаги да съдят какво е добър или лош живот – това е нещо, което засяга човека, който го живее.

ДОРТЕ БРОДЕРСЕН

## Историята на Матилда

**К**азвам се Матилда, на 18 години съм и уча втора година в полувисше училище. Когато бях на 8 години, ми поставиха диагноза за синдром на Търнър и слаб метаболизъм - щитовидната ми жлеза не работеше, почти не бях пораснала през изминалите години и бях изключително уморена. След като започнах лечение с тироксин и приемах дълги години растежен хормон, сега съм много добре; висока съм 161 сантиметра като цяло не мисля за синдрома на Търнър в ежедневието си. В училището, обществото и политиката съм гейна, интересувам се от езици и свиря на пиано в свободното си време.

### *Животът със синдром на Търнър*

До известна степен диагностицирането на синдрома на Търнър носи облекчение. Преди да разберем това, родителите ми и аз се притеснявахме защо не раста и защо се чувствам уморена, но поставянето на диагнозата и знанието защо имам тези проблеми прави много от нещата много по-лесни. Никога не съм мислила за болестта като предлог да не се боря за нещата, които исках да постигна.

Моите родители винаги ми казваха, че да си момиче със синдром на Търнър е нещо специално, че имам двоен късмет: първото чудо е че съм се родила, а второто - че ако бях момче с дефектна хромозома, нямаше

да живея, така че са се случили две чудеса едновременно. Животът на едно момиче със синдром на Търнър е малко по-труден; трябва често да посещава лекаря; трябва да взема лекарства и не може да забременее по нормалния начин. Много момичета имат проблеми с ушите си. Аз винаги съм имала проблеми със силната музика и накарах моите приятели да разберат и уважават това. За някои момичета със синдром на Търнър тези физически факти са непреодолими. Страхувам се да дам начало на нов живот и използвам това като извинение, за да осиновя гетте, но това разбира се е много тежък факт, който трябва да се приеме. Едно от най-тежките неща, които ми се наложи да разбера, е, че почти 80% от зародишите със синдром на Търнър се абортират (датските данни показват, че 70-80% от родителите, чието гетте има синдром на Търнър, избират аборт). Лично за мен това е абсолютно погрешно.

Когато говоря с приятелите си за синдрома на Търнър, те често са любопитни и се интересуват в какво всъщност се състои дефектът и защо трябва да вземам лекарства, защото първоначалното им впечатление е, че съм едно нормално по-ниско момиче, което дори е по-високо от две от моите приятелки и което има добри оценки в училище. Мозъкът на много момичета със синдром на Търнър функционира отлично, вероятно до известна степен малко по-добре, отколкото този на техните връстници (поне като тинейджъри), и като цяло ние израстваме с допълнителни 5-15 сантиметра, ако вземаме лекарствата си, така че ръстът не би трябвало да е проблем. По едно време, когато бях на около 8 години, спрях изобщо да раста и се чувствах изключително уморена. Бях прегледана от няколко лекари и консултантът Кнут Каструп откри, че имам синдром на Търнър и слаб метаболизъм.

Бяха ми предписани лекарство за метаболизма (Eltroxin) и растежен хормон, аз бързо се подобрех и започнах отново да раста.

Този период беше много напрегнат за родителите ми, сестра ми и мен. Винаги е трудно да приемеш факта, че някои неща трябва да са различни. Опитът ми обаче показва, че наистина може да живееш абсолютно нормален живот при синдром на Търнър.

### *Последствия*

Да имаш синдром на Търнър означава, че трябва да вземаш лекарства, че има неща, за които трябва да си осведомена и които трябва да се проверяват, за повечето жени с този синдром това означава също, че те не могат да имат деца по нормалния начин. Важно е да не забравяте, че има и други начини за забременяване (има много изследвания за изкуственото зачеване), дори е възможно да използвате собствените си яйцеклетки.



Синдромът на Търнър се дължи на дефект в хромозома. Той не е „болест“, Вие не сте „болни“, просто сте се развили по малко по-различен начин, защото хромозомите по време на ранния етап на делене на клетките са направили някаква грешка. В света има много момичета със синдром на Търнър и има много възможности да установим контакт между нас.

### *Влияние върху семейството*

Трудно ми е да опиша какъв е ефектът за семейството да има дете със синдром на Търнър, защото не мога да се поставя изцяло на нечие друго място, но винаги съм усещала любовта и подкрепата на хората около мен. Понякога си мисля, че родителите и роднините са склонни прекалено много да предпазват едно момиче със синдром на Търнър. Приятелите ми и хората около мен ме питат какво е това и какво означава да имаш синдром на Търнър; често усещам, че ги е грижа и искат да помогнат, но наистина не обичам другите да ме съжаляват, защото това влияе зле на моята самоувереност. Едно момиче със синдром на Търнър трябва да чувства, че може просто да помоли за помощта, от която има нужда.

### *Училище и увереност в себе си*

Доколкото виждам, училището е различно за момичетата със синдром на Търнър точно толкова, колкото и за всички други. Някои се справят лесно, други имат повече проблеми, някои са добри по определени предмети, други – по други и така нататък. За мен е важно учителите да знаят какво се случва, за да не мислят, че не ми пука за училището,

когато трябва да отида при лекаря, вместо на училище, или да стоя вкъщи, защото така трябва. Според мен увереността в себе си може да е проблем за едно момиче със синдром на Търнър. Това, което се иска от семейството и приятелите на едно момиче със синдром на Търнър, е тяхната подкрепа по начин, който да не го кара да чувства, че го съжаляват. Важно е да сте до него, когато има нужда от това, но същевременно да не се вдига излишен шум около лечението с растежен хормон например. Много от моите приятели, както и семейството ми, се интересуват от него, говорят за него, от това как се справям и така нататък. Това не винаги е добре за момиче със синдром на Търнър, на което вероятно вече му е дошло до гуша от него и което вероятно усеща, че другите го съжаляват и затова и то започва да съжалява себе си.

По време на моя училищен период приятелите ми винаги успяваха да правят така, че да не се чувствам изключена. Важно беше да зная, че са до мен, дори тогава, когато нещата не вървяха много добре. Аз например имах слаб метаболизъм и дълго време няхах енергия за нищо, но бях щастлива, че другите продължават да говорят с мен, да правим разни неща заедно и да ме канят да излизаме навън, когато пораснах и отново придобих енергия. Винаги съм била стеснителна и кротка и понякога имах проблеми да гледам хората в очите. Не знам дали е това е нормален признак при синдром на Търнър, но това просто е нещо, с което трябва да се борим и върху което да работим. Днес съм много по-отворена и особено обичам да водя разговори на английски, френски или испански, защото така се чувствам сигурно стъпила на земята и знам, че съм добра в това.

### *Независимост от семейството*

Да е независима от семейството си може да е трудно за едно момиче със синдром на Търнър. То е по-свързано с него, отколкото другите момичета, защото по някакъв начин зависи повече от тяхната подкрепа и се нуждае от родителите си. Когато съм някъде далече за дълго, родителите ми винаги ми липсват. Дори когато бях на езиков курс в Оксфорд и по време на престоя ми в гимназия в Синсинати, често им се обаждах, за да си поговорим. Моего послание към родителите е, че те трябва да дават време на детето си, да му помагат само при нужда и да не го карат да живее в „саксия“ поради незрялост. Също така това за братята и сестрите на дете, което се нуждае от специално внимание, може да е трудно да бъдат чути, затова е много важно родителите да намират време и за тях.

Бих описала отношенията си с моите родители като много специални. Те винаги са били до мен, когато имах нужда от тях; винаги са правели нещата заедно с мен, когато нямах сили да се виждам с приятели; винаги ме придружаваха в болницата, защото знаеха, че имам нужда от това и винаги са ме прибирали откъде ли не, защото като малко дете изпитвах нужда да избягам от летните лагери и да се прибера вкъщи.

### *Моят съвет*

Като момиче със синдром на Търнър знам, че ние трябва да се грижим за себе си. Момичетата със синдром на Търнър са различни, както и другите хора. Някои момичета изпитват повече проблеми при приемането на растежен хормон, отколкото други, и влиянието му върху тях е по-голямо,

отколкото при другите; трябва да говорите с родителите си, ако той ви е дошъл до гуша. Просто продължавайте да мислите, че този хормон е важен за вашето израстване и че е много по-болезнено да паднете и да се ударите. Като цяло лично аз не мисля, че лечението с растежен хормон е страшно. Вярвам, че е важно да знаеш как се чувстваш в различни ситуации и да се опиташ да разбереш защо се чувстваш по този начин.

МАТИЛДЕ АНДРУП

## Историята на Сара

**Н**ашата история започна в един чудесен пролетен ден на 1996 година в болницата, където ние, родителите на Сара, чакахме часа си за скенер в 18-та седмица на бременността. Когато изследването приключи, акушер-

ката каза: „Не искам да се притеснявате, но просто искам да повикам колега да погледне снимката“. Те я гледаха, гледаха и след това ни казаха и показаха на екрана, че плодът има необяснима малка област в стомаха, пълна с течност. Казаха ни да изчакаме откъм лекаря от педиатричното отделение, на когото се обадох и който трябваше да асистира при извършването на ново изследване.

Вероятно това беше най-дългият час и през главите ни минаха какви ли не мисли за това, какво би могло да не е наред. Чувствах се така, като че ли съм заобиколена от някакъв странен вакуум. Седяхме в чакалнята и гледахме как други родители влизаха и излизаха, гордо понесли първата снимка на тяхното бебе в утробата. Ясно си спомням внезапното чувство, че вече не съм част от тази общност. Трябваше да се справя с това, бях тъжна и леко уплашена, че трябва да седим и да ги гледаме как се обличат и си отиват у дома.

Но накрая онзи следобед всичко мина добре. Педиатърът ни каза, че е 99,9% сигурен, че очакваме здраво бебе. Все пак лекарят ни помоли да дойдем отново през 30-та седмица за проследяване. Прибрахме се вкъщи след около два часа абсолютно изтощени и уморени. Следващите седмици минаха добре, но в главите ни витаеше винаги някакво малко съмнение. Настина ли всичко е наред? Този малък 0,1% продължаваше да изпълва мислите ни.

По време на снимката през седмица 30 съмненията ни бяха разсеяни и бяхме изправени да си ходим с думите, че бихме могли да използваме отново светлорозовите бебешки дрешки на голямата сестра, родена през 1995 година. Това беше страхотен ден и облекчението беше неописуемо.

И днес обаче не знам дали лекарят е подозирал нещо. Убедена съм, че лекарите трябва винаги да казват на пациента всичко, което знаят. От друга страна, сега знам, че животът не е черно-бял, когато става дума за такава диагноза, като синдром на Търнър. Чувствата, етиката и собствените очаквания, очакванията на семейството и приятелите и медицинските знания поставят всички, нас, жените/двойките, пред донякъде нечовешки дилеми.

Гледайки назад, аз съм много благодарна, че лекарят тогава не ми предложи амнио-центеза. Той можеше лесно да направи това, дори при най-малкото съмнение.

Останалата част от бременността мина добре и с 15 дни закъснение нашата малка пакостница Сара се появи на бял свят. Тя беше малко топчеста, по-малка и не толкова дълга, колкото по-голямата ѝ



сестра, когато се роди, но беше едно чудесно малко момиченце.

През 1996-та, когато чакахме Сара, сестра ѝ беше само на една година. Тази зрялост и енергия, които имаме днес като родители на три прекрасни, наполовина пораснали деца, тогава определено я няхаме. Ако лекарят ни беше казал, че вероятно детето има дефектна хромозома, ние може би нямаше да имаме силата и енергията да минем през това. Благодарни сме, че ни бе отпуснато да изживеем първите години със Сара в блажено неведение. Две години по-късно момичетата се сдобиха с красиво малко братче. След това започнахме да разплитаме проблемите и мистериите около Сара, които започнаха да се появяват. Можем да кажем, че диагнозата ни се сервираше парче по парче, като пъзел. Последното парче попадна на мястото си, когато Сара беше на 7 години.

Голямата ѝ сестра Шарлот е родена през 1995-та, с 11 дни по-късно от термина и тежеше 3 890 грама при ръст 53 см. Сара е родена през 1997-ма с 15 дни закъснение и тежеше 3 820 грама при ръст 50 см. Братчето им Саймън е роден през 1999-та, с 11 дни закъснение и тежеше 4350 грама при ръст 55 см.

Единственият физически недостатък при Сара, който откри нашата чудесна акушерка, която ни посещаваше, беше, че ноктите на пръстите ѝ са много къси. Кривите ѝ на растеж бяха добри, различните извършени изследвания - също. Днес, когато разглеждаме старите снимки на трите ни чудесни деца на различна възраст и ги сравняваме, лесно можем да забележим, че по-голямата сестра и малкото ѝ братче изглеждат физически по-различно от Сара.



Сара е малко по-компактна в сравнение с издължените си брат и сестра. По другите неща те се различават така, както всички братя и сестри.

Когато бяха малки, и трите деца имаха проблеми с ушите. Тъй като бяхме преживели няколко тежки инфекции на средното ухо при по-голямата ни гъщеря и трябваше няколко пъти да ѝ се поставя грен, заедно с лекаря решихме да поставим грен в ухото на Сара веднага, щом порасне достатъчно, за да може да ѝ се приложи анестезия.

Смятаме, че това решение беше удачно, защото всички деца в семейството ни боледуваха често от настинка.



Когато Сара беше на година и половина, наложи се да ѝ бъдат премахнати големи полипи, които дълго време и причиняваха проблеми с дишането, особено по време на сън. Шест месеца по-късно отново се наложи да ѝ се премахват полипи, а когато беше на 4 ѝ извадиха сливиците.

Няма да е лъжа, ако кажем, че Сара в продължение на много месеци след това изпитваше ужас от лекаря по УНГ и хората с бели престилки. Тя преживяваше тежко всяко посещение, което се налагаше да правим при нашия лекар за проследяване. Сара беше толкова малка, че нямаше как да ѝ обясним, че проследяването не боли. Дълго време дори не можехме да отидем да пазаруваме в нашия местен търговски център, защото нашият ушен лекар имаше кабинет там и тя просто започваше да плаче, когато наближавахме центъра.

Когато се роди братчето ѝ, Сара спря да ходи на детски ясли, за да може да си е у дома заедно с мама и бебето. Това беше една страхотна година, изпълнена с много веселие и забавления. Когато беше на 3 години, тя постъпи в същата ясла, в която беше сестра ѝ.

През 2001-ва се преместихме от Орхус в Дюрсланд и реших да използвам и последната останала част от моя отпуск по майчинство. Оставих работата си и стоях в къщи – това бяха три чудесни години.

Те се превърнаха в повратна точка и начало на един коренно различен начин на живот. Три пъти седмично децата и аз посещавахме група за игри – прекарвали сме много забавни часове в нея. Когато посещавахме групата, виждах, че Сара не се интересува

много-много от другите деца и техните игри. Тя си играеше самичка, близо до тях. Тя можеше да започне с интерес да играе с тях, но скоро излизаше от играта.

Когато Сара започна да говори много, забелязахме че понякога заеква и се свързахме с местния терапевт по говор. Скоро след това тя ни посети и след близо час, прекаран със Сара, заяви, че тя несъмнено има заекване.

След първите изследвания ни предложиха място в Института по говорна терапия в Орхус за една седмица интензивни лекции и срещи с родители на деца, които заекват. В института по говорна терапия имаше и психолог. Споделих с него притесненията си, че Сара не е като другите деца. Към края на седмицата тя проведе някои прегледи на Сара и стигна до заключението, че тя има „семантични/прагматични затруднения“, каквото и да значи това, и препоръча Сара да бъде изследвана от Бюрото за педагогическа и психологическа помощ в нашия район.

Мога да заявя, че ни предстояха няколко вълнуващи години. Сара започна да ходи на детска градина на 4,5 години и специалист от това бюро я посети там. В детската градина подкрепиха идеята Сара да бъде изследвана, защото също бяха забелязали, че по отношение на някои неща Сара не винаги се държи така, както бихте очаквали да прави това едно 4-5-годишно дете. По отношение на езика Сара беше много по-напред от другите деца, но имаше големи проблеми, когато ставаше дума за разбиране на колективни послания. Обличането за излизане навън можеше ѝ да отнеме половин ден. От друга страна, всички бяха очаровани

от нейната обич и чувство за хумор. Въпреки че заекването на Сара от време на време беше много силно, то по никакъв начин не ѝ пречеше, напротив: Сара много обичаше да говори и беше много убедителна във воденето на спорове в продължение на дълго време.

Проведените от бюрото изследвания объркаха до известна степен всички: нито един от проведените тестове не обясняваше защо Сара е такава, каквато е; тя не попадеше в нито една от категориите.

Сара се справи с повечето задачи от тестовете на бюрото за нейната възраст, но не се справи с абстрактните задачи. Резултатите показаха, че тя е доста над средното ниво по отношение на способността за концентрация, в това да поставя себе си на друго място и да вижда света от по-широка перспектива. Друга типична нейна характеристика беше липсата на чувство за подходящ случай, както и липсата на естествен срам от непознати.

Посетихме и невролог, който също не намери нищо необичайно при Сара. Изследванията на бюрото обаче ни предоставиха, на нас и на детската градина, а по-късно и на училището, полезен инструмент – сега вече знаехме в какви ситуации Сара се нуждае от подкрепа.

Изследванията завършиха с тримесечен престой в Института по говорна терапия, този път в курс за деца със семантични/прагматични затруднения. Този престой също предостави на Сара, на нас и на детската градина много полезни инструменти за работа. Два пъти седмично вземаха Сара с такси и я караха в Орхус, който тя намираше за много привлекателен

и вълнуващ град. Открихме, че за Сара е от полза подкрепата да включва структура, кратки обяснения и картинки. Картинките на различни грехи за носене навън през различните сезони помогнаха на Сара да се облича по-бързо през зимата.

Ако сега попитаме Сара кое най-много не е харесвала в детската градина, ще ви каже, че това са разходките навън и яденето на плод сутринта. Сара обича да изследва околностите, но не и да се разхожда донякъде и обратно. Тя не вижда абсолютно никакъв смисъл в разходката като такава; има толкова много други вълнуващи неща, които могат да се правят вместо това. През последните шест месеца в детската градина правеха много разходки и обикновено Сара често можеше да бъде видяна как крачи на 10-20 метра зад останалата група.

Естествено най-удивителната история е "Войната с ябълката". Когато децата ядат плодове в детската градина, те не могат да изядат например просто един банан. Споразумението беше, че Сара може да яде банан само след като е изяла парче ябълка. Впоследствие персоналът на градината ни разказа много истории за нейното креативно мислене за намиране на места за криене на неизядените парчета ябълка.

Заедно с персонала на детската градина решихме, че трябва да изкара още една допълнителна година там и тази допълнителна подкрепа, която Сара получи в годината преди да тръгне на училище, и помогна много.

По време на задължителния медицински преглед в предучилищната група лекарят откри, че Сара не е пораснала и с милиметър след последния ѝ преглед при нашия общо-практикуващ лекар, и че сме пропуснали годишния преглед. Затова тогава лекарят гледаше кривата на растеж, която беше абсолютно равна и мислеше „Тук има нещо нередно“.

Той ни изпрати при нашия общопрактикуващ лекар, който пък ни насочи към специалист по детски болести в Орхус. Специалистът изказа предположение за алергия към глутен. Взеха и кръвни проби и изключиха алергията. Междувременно ние ровехме из интернет и търсехме фразата „липса на растеж“ – така стигнахме до заболяването синдром на Търнър. При следващото ни посещение при специалиста попитахме дали Сара би могла да има синдром на Търнър, но той не смяташе така. Тя не смяташе, че Сара изглежда като момиче със синдром на Търнър, но тъй като не можеше със сигурност да изключи тази възможност, това означаваше още едно посещение в клиниката и още кръвни изследвания.

Онзи ден амбулаторията в Орхус затваряше рано, затова се метнахме в колата и потеглихме за Рандерс, където работеха до по-късно. Не можехме и да си помислим да чакаме до другия ден. Вече имахме уговорен час за посещение при специалиста след шест седмици.

Но само след две седмици тя се обади един следобед към 17 часа и сякаш и сега чувам гласа ѝ. „Излязоха резултатите и съм много учудена. Сара има синдром на Търнър (45,X).“ Моят отговор беше „Да, но знаех това. Изпитвам истинско облекчение.“

Когато затворих телефона, извикахме Сара, накарахме я да седне и ѝ казах, че има синдром на Търнър и затова не расте. И затова по-малкия ѝ брат почти я е настигнал на ръст. От този момент нататък Сара се превърна в друго дете. На следващата сутрин отидохме в занималнята и тя сама съобщи на персонала новината. Мисля, че беше щастлива и усещаше облекчение. Междувременно ние с мъжа ми бяхме прочели много неща за синдрома на Търнър в интернет и се чувствахме добре подготвени.

Бяхме щастливи, че живеем в една наистина добра община, която поощрява сътрудничеството между бюрото за педагогическа и психологическа помощ, училището, говорните терапевти и родителите. Усетихме това по-конкретно, когато Сара на 6 години трябваше да започне подготовката си в предучилищната група. Разпределиха ни към един служител в общината, наистина добър специалист, който всъщност вече е бил консултант на една девойка със синдром на Търнър.

Най-големият проблем на Сара в училище беше концентрацията; тя лесно се разсейваше от нещата около нея. С помощта на преподавателите обаче Сара успя много добре да се справи през първите няколко години. В края на втората година Сара беше много уморена от училището. По-големите изисквания, свързани с писането и математиката, ѝ идваха в повече. По едно време тя беше толкова разстроена от факта, че не върви в крачка с останалите от класа, че отказваше изобщо да извади учебниците си от чантата вкъщи. Имахме много разпъвания за домашните, които тя не пишеше. Накрая решихме, че не искаме

вече да сме нещо като помощни учители за Сара. Директорът на училището предложи Сара веднага да се прехвърли в в мини клас – фантастично решение. Дълго време изобщо не се занимавахме с домашните на Сара, от което се възползваха най-вече по-голямата ѝ сестра и брат ѝ – те бяха забравени и никой не се занимаваше с тях. Прекарвахме заедно много дълго време.

Уговорката беше в началото Сара да учи математика и повечето от уроците по датски в мини класа. В класа имаше от 3 до 5 деца, които се нуждаеха от интензивно преподаване за по-къс или по-дълъг период от време. По другите предмети Сара учеше заедно с редовния си клас. Учителите на Сара знаеха за тези неща и за ситуациите, в които Сара се нуждае от допълнителна помощ. Тя често се нуждаеше от помощ, за да започне някаква задача и да се занимава с нея.

Освен прехвърлянето в мини клас ние помолехме училището да уреди на Сара да бъде направена нова оценка от бюро по педагогическа и психологическа помощ. Тази оценка приключи през есента на 2008 година и определи точно проблемите, върху които трябва да работим допълнително. Сара вече се справяше толкова добре с датския, че можеше да учи заедно с редовния си клас по този предмет. Тя обаче продължаваше да се занимава в мини класа по математика. Сега Сара учи четвърта година в нашето местно училище заедно с още 16 деца, но училището има класове само до шестата година. Когато наближи 7-та година, ще трябва да се прехвърли в по-голямо училище с повече класове. Подкрепата, която тя получава сега, ще я подготви за по-нататък, независимо от това какво училище ще избере.



Шарлот на 10 години, Сара на 8 години и Саймън на 6 години. Август 2005 г.

Решихме, че трябва да сме откровени за диагнозата на Сара както в семейството, така и в местната ни общност. Ние написахме едно писмо за Сара и синдрома на Търнър. Това писмо беше разпратено до класа на Сара и другите класове, до всички нейни приятели и познати, всъщност до всички, които имаха контакт със Сара. Нашата откровеност беше възприета изключително добре от всички хора.

Когато поставиха диагнозата през 2005 година, Сара започна лечение с хормон на растежа. В продължение на следващите три години Сара растеше много добре. Не се притеснявахме особено дали ръстът на Сара ще стане 150 или 165 сантиметра. Най-важното нещо е, че тя е момиче, което се радва на живота. Физически Сара се чувства

много добре. Тя има много малко частично срастване на двете сърдечни клапи, затова на всеки 3-4 години ѝ се правят изследвания на сърцето.

Всички в семейството сме ангажирани с диагнозата на Сара, защото сме избрали да живеем с тази диагноза. Тя е част от семейството ни и поставя предизвикателства пред всеки от нас, с които трябва да се съобразяваме. Много добре знаем, че останалите ни деца също се нуждаят от внимание.

Избрали сме да участваме активно в контактните групи на датското общество на хората със синдром на Търнър не заради диагнозата, а заради възможността Сара да има среда около себе си и да сме непрекъснато информирани за резултатите от изследванията на синдрома на Търнър. Скоро след поставянето на диагнозата ни потърсиха от родителската група. Първият ни семеен уикенд с тях беше прекрасно преживяване. През последните четири години сме се срещали и говорили с много прекрасни семейства. Запознаването с опита и преживяванията на други хора е много полезно за нас.

ИЛЗЕ, ДЖОН,  
ШАРЛОТ, САЙМЪН  
и САРА КЛЕЪР

# Бележки







# Синдромът на Търнър

... е комплексно заболяване което може и трябва да се разглежда от много страни; само чрез холистичен подход е възможно да се види цялата личност. Когато бъдат разгледани и осъзнати всички аспекти на синдрома, момичетата и жените със синдром на Търнър могат да живеят „нормален“ живот като всички други хора.

**Синдромът на Търнър – опознайте тялото си!** е резултат от целенасочения интерес на много изследователи към момичетата и жените със синдром на Търнър – автори от Европа и САЩ допринесоха за написването на тази книга.

**Синдромът на Търнър – опознайте тялото си!** предоставя въдъхновение, информация и помощ на всеки, който се интересува от синдрома на Търнър, и обяснява последните научни знания в тази област на прост език. Книгата „Синдромът на Търнър – опознайте тялото си!“ може да се чете от началото до края или като отделни глави за заболяването, психологията или лични истории.



КЛАУС Х. ГРАВХОЛТ

РЕДАКТОРЪТ КЛАУС ХЪЙБЕРГ ГРАВХОЛТ, г.м. г-р, е специалист по ендокринология и вътрешни болести, който понастоящем работи като консултант и старши изследовател в катедрата по медицина (Ендокринология и диабет) в университетската болница в град Орхус, Дания. Той е работил в клиничната и изследователската сфери със синдрома на Търнър през последните 17 години, провеждайки клинични, генетични, епидемиологични и експериментални проучвания и публикувайки над 100 оригинални статии и документи. Той активно участва в международната изследователска общност на синдрома на Търнър, както и в други национални и международни изследователски дружества.