

УДК 612.015(075.8)+577.1(075.8).

ПІШАК В.П., РИЗНИЧУК М.О.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

СИНДРОМНА ХАРАКТЕРИСТИКА СПАДКОВОЇ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ

Резюме. В огляді наведено коротку клінічну характеристику деяких синдромів ендокринної патології, основу яких складають спадкові чинники. Для позначення нозологічних форм зазначено OMIM згідно з існуючою класифікацією, тип успадкування, групи генів, що сприяють розвитку синдрому, вказані гени, відповідальні за синтез гормонів, їх розташування у хромосомах.

Ключові слова: спадкова ендокринна патологія, гени, синдроми.

Вступ

Із завершенням програми секвестрування генома людини (2003 р.) (<http://www.hagsc.org/projects/human>) розпочалася постгеномна ера (структурна геноміка) поглибленого пошуку причетності структурних генів до соматичної патології. Не залишилися на узбіччі й ендокринні хвороби. У контексті розвитку клінічних проявів окремих захворювань залишаються важливими умови довкілля, але природа відтворює фенотиповий портрет перебігу хвороби залежно від генетичної складової — геномів, транскриптомів і протеомів. Вони при ендокринній патології в окремих випадках не систематизовані, до кінця не узагальнені, висвітлені фрагментарно. Спадкові порушення, що лежать в основі ендокринних захворювань, становлять цілу низку невіршених діагностичних проблем.

Автоімунний поліендокринний синдром I типу (OMIM 240300)

Син.: полігландулярний автоімунний синдром типу I, PGA I, APS I, поліендокринний кандидоз, ектодермальної дистрофії синдром, APECED.

У 1980 р. Neufeld et al. виділив три типи поліендокринних синдромів [1].

Найбільш часто даний синдром спостерігається в Фінляндії та на Сардинії (серед євреїв) [2, 3] — із частотою 1 : 25 000 та 1 : 14 000 відповідно. Також даний синдром часто трапляється у Словенії — 1 : 43 000 [4, 5].

Синдром характеризується наявністю тріади симптомів: гіпопаратиреозу, поверхневого кандидозу шкіри та слизових оболонок, гіпоадренкортицизму. Починається в дитячому віці. У більшості випадків спочатку виникає кандидоз (до 5 років), потім гіпопаратиреоз (до 10 років), а потім хвороба Аддісона (до 15 років). Також можуть виникати порушення всмокту-

вання і діарея, зляккісна анемія, первинний гіпогонадизм, алопеція, вітиліго, тиреотоксикоз. Асоціюється з HLA-B8.

У 1997 р. Nagamine і співавт. та фінсько-німецький консорціум APECED [6, 7] виділили ген, відповідальний за автоімунний поліендокринний синдром, і назвали його AIRE. Локалізується ген на 21-й хромосомі, у ділянці 21q22.3. Геномні координати: 21:45,705,720-45718101.

Успадковується за автосомно-домінантним типом з неповною пенетрантністю.

Донедавна виділяли ще й третій тип поліендокринного синдрому, так званий персько-єврейський тип. Клінічно провідною ознакою був гіпогонадизм, у деяких спостерігалася недостатність надниркової залози, цукровий діабет I-го типу та субклінічний гіпотиреоз. Успадковувався даний синдром автосомно-рецесивно. Але при дослідженні гена, відповідального за дану патологію, виявлено вищеописаний ген AIRE. Тому даний різновид віднесено до автоімунного поліендокринного синдрому I типу.

Автоімунний поліендокринний синдром II типу (OMIM 269200)

Син.: Шмідта синдром, полігландулярний автоімунний синдром типу II, PGA II, APS II.

Вперше синдром описано Carpenter та співавт. у 1964 р. Поширеність у популяції даного захворювання становить 1,4–4,5 на 100 000 населення [8].

Синдром характеризується наявністю автоімунних захворювань. Хвороба Аддісона у цьому синдромі поєднується з захворюваннями щитоподібної залози (гіпотиреоз або тиреотоксикоз) або цукровим діабетом I-го типу, зрідка присутні прояви уражень усіх вище-

© Пішак В.П., Ризничук М.О., 2014

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

зазначених ендокринних залоз. Виникає у будь-якому віці у представників обох статей, але частіше у жінок середнього віку. У дітей трапляється рідко. Також може супроводжуватися атрофією статевих залоз, алопецією, вітиліго. Асоціюється з HLA-B8.

Тип успадкування — автосомно-домінантний з неповною пенетрантністю.

Імунодисрегуляторний, поліендокринопатії та ентеропатії, X-зчеплений синдром (OMIM 304790)

Син.: IPЕХ; X-зчеплений автоімунно-алергічний дисрегуляторний синдром; X-зчепленої діареї, поліендокринопатії, летальної інфекції синдром; синдром природженого цукрового діабету I-го типу з летальною секреторною діареєю та імунодефіцитом; імунодисрегуляторний, поліендокринопатії та ентеропатії X-зчеплений синдром.

Уперше описаний Powell et al. у 1982 р.

Викликається експресією гена FOXP3, що локалізований на X-хромосомі в ділянці Хр11.23 [9]. Геномні координати: Х:49106896-49122199.

Починається даний синдром із раннього дитинства і за відсутності лікування закінчується летально до двох років життя. Клінічно для синдрому властивий ранній розвиток ентеропатії з тяжкою секреторною діареєю, цукровим діабетом I-го типу та дерматиту. Цукровий діабет I-го типу розвивається з народження і має тяжкий перебіг, що пов'язано з уродженою відсутністю острівців Лангерганса. Також у клініці можна спостерігати гіпотиреоз, автоімунну гемолітичну анемію, тромбоцитопенію, збільшення лімфатичних вузлів, гепатит і нефрит [10].

Тип успадкування — X-зчеплений рецесивний.

Існує декілька типів синдромів поліендокринної неоплазії, а саме: тип I, тип ІА та ІВ, тип ІV. Нижче будуть розглянуті особливості цих типів.

Поліендокринної неоплазії синдром, типу I (OMIM 131100)

Син.: MEN1; Вермера синдром; спадковий полігландулярний синдром I типу.

Вперше описаний у 1954 р. Wermer [11].

Викликається експресією гена MEN1, що розміщується на 11-й хромосомі у ділянці 11q13.1 [12,13]. Геномні координати: 11:64,570,985 — 64578765.

Це автосомно-домінантне захворювання з високою пенетрантністю, що супроводжується гіперплазією ендокринних залоз: прищитоподібних (у 88 % хворих), острівців Лангерганса підшлункової залози (у 81 %), гіпофіза (у 65 %), надниркових залоз (у 38 %), щитоподібної (у 19 % пацієнтів). Як правило, у процес залучається більше ніж одна залоза, але не властиво поширення на всі ендокринні тканини.

Крім множинного аденоматозу, трапляються бронхіальні аденоми, кишкові карциноми, поліпи шлунка, шкірні ліпоми тощо. Клінічні прояви залежать від переважного залучення в процес тієї чи іншої ендокринної тканини: гіперінсулінізм із гіпоглікемією, гіпер-

гіпаратиреоз, акромегалія, тиреотоксикоз. Оскільки гіперплазія має полігландулярний характер, то виникають злоякісні виразки тонкої кишки, не бета-клітинні аденоми острівців Лангерганса, що активно секретують гастрин, надмірна шлункова гіперсекреція (синдром Золлінгера — Еллісона).

Основу патогенезу синдрому становлять аденоматозне переродження стовбурових клітин однієї із залоз внутрішньої секреції з вторинним залученням інших ендокринних органів.

Синдром множинного ендокринного аденоматозу ІА типу (OMIM 171400)

Син.: MEN ІА, феохромоцитоми та амілоїдпродукуючої карциноми щитоподібної залози синдром, РТС-синдром, Сіпла синдром.

Синдром вперше виділений як нозологічна одиниця в 1961 р. J.H. Sipple [14].

Даний синдром пов'язаний з дефектом гена RET, що розміщений на хромосомі 10 у локусі 10q11.21 [15]. Геномні координати: 10:43,572,516-43625798. Характеризується ураженням щитоподібної залози (медулярна карцинома), надниркових залоз (феохромцитом) і гіперплазією прищитоподібних залоз. За даними генеалогічного обстеження, родинні випадки синдрому становлять від 7 до 27 %. У 50 % випадків переважає поєднання медулярної карциноми і феохромоцитомі.

Також іноді виникає синдром Кушинга, гіперплазія С-клітин щитоподібної залози.

Тип успадкування автосомно-домінантний з високою пенетрантністю.

Синдром множинного ендокринного аденоматозу ІВ типу (OMIM 162300)

Син.: MEN ІВ, MEN ІІІ, пухлини слизових оболонок та ендокринних органів синдром, Wagenmann — Froboese синдром.

Цей синдром зумовлений гетерозиготною мутацією в гені RET на хромосомі 10q11.21. Геномні координати: 10:43,572,516-43625798. Більшість пацієнтів (95 %) мали мутацію (M918T +164761,0013) в екзоні 16-го гена RET.

Уперше синдром описали Wagenmann у 1922 р. та Froboese у 1923 р. [16, 17].

Характеризується наявністю медулярної карциноми щитоподібної залози, феохромоцитомою, невриномами слизових оболонок (язика, губ), невриноми рогівки, зрідка шлунково-кишкового тракту, фенотипові ознаки, що нагадують синдром Марфана (повні губи, потовщені повіки, готичне піднебіння, високий зріст, скелетні аномалії).

Тип успадкування автосомно-домінантний з високою пенетрантністю.

Синдром множинного ендокринного аденоматозу ІV типу (OMIM 610755)

Син.: MEN 4.

Вперше описаний N.S. Pellegata et al. у 2006 р. [18].

Множинна ендокринна неоплазія ІV (MEN4), зумовлена гетерозиготною мутацією в гені CDKN1B на хромо-

сомі 12p13.1. Геномні координати: 12:12,870,301-12875304. Клінічна симптоматика характеризується наявністю аденіми гіпофіза, акромегалією, нирковою ангіоміоліпомою. Виникає в результаті мутації в циклінзалежній кіназі гена інгібітора-1В (CDKN1B, + 600778,0001).

Тип успадкування автосомно-домінантний.

Адреногенітальний синдром

Син.: уроджена гіперплазія кори надниркових залоз.

Це найчастіша патологія надниркових залоз у дитячому віці. Майже 90 % випадків припадає на класичну недостатність 21-гідроксилази, що, за даними неонатальних скринінгів, трапляється в одного на 10–15 тис. живонароджених, частота гетерозигот 1 : 55. Інші форми зустрічаються значно рідше. Патологія спостерігається однаково часто у хлопчиків і дівчаток.

Захворювання є гетерогенним синдромом з автосомно-рецесивним типом успадкування. Розпізнають наступні форми: недостатність 21-гідроксилази, недостатність 11 β -гідроксилази, недостатність 3 β -гідроксистероїдної дегідрогенази та інші.

Маса надниркових залоз у дітей до пубертатного періоду в 5–10 разів вища за норму і сягає 60 г. Виявляється гіперплазія сітчастої та клубочкової зон кори надниркових залоз, а пучкова зона при цьому гіпопластична. Може розвиватися аденома або вузол надниркової залози.

Розрізняють такі форми адреногенітального синдрому [19]:

1. Ліпоїдна гіперплазія кори надниркових залоз.
 2. Зумовлений дефіцитом 3 β -гідроксистероїд-дегідрогенази 3 β -HSD.
 3. Зумовлений дефіцитом 17 α -гідроксилази/17,20-ліази P450c17.
 4. Зумовлений дефіцитом 21-гідроксилази P450c21.
 5. Зумовлений дефіцитом 11 β -гідроксилази P450c11.
- Залежно від проявів захворювання розрізняють 3 клінічні форми:

1. Проста вірильна форма:
 - уроджена (класична) — активність 21-гідроксилази менше 5 %;
 - пізня (пубертатна, некласична) — активність 21-гідроксилази менше 20–30 %.
2. Сільвтрата форма — активність 21-гідроксилази менше 1 %.
3. Гіпертензійна форма (дефект 11 β -гідроксилази чи 17 α -гідроксилази):
 - уроджена (класична);
 - пізня (некласична).

Ліпоїдна гіперплазія кори надниркових залоз (OMIM 201710)

Син.: адренальна гіперплазія I, уроджена адренальна гіперплазія з чоловічим псевдогермафродитизмом.

Уперше описали синдром Prader A., Siebenmann R.E. у 1957 р. [20].

Ліпоїдна гіперплазія надниркових залоз трапляється у японських, корейських і палестинських арабів, рідко в іншого населення [21].

Найтяжча форма адреногенітального синдрому із порушенням біосинтезу всіх ланок стероїдогенезу. Розвиток захворювання пов'язаний із дефектом StAR-гена, що розміщений у ділянці 8p11.23. Геномні координати: 8:38,000,217-38008782. Це тяжка сільвтрата форма адреногенітального синдрому внаслідок дефіциту 20,22-десмолази та блокування перетворення холестерину в прегненолон. Розвивається з народження та характеризується частим блюванням, зригуванням, явищами псевдопілороспазму, псевдоілеусу, діти часто відмовляються від їжі, погано набирають вагу. Усі діти незалежно від каріотипу народжуються із жіночим фенотипом.

Тип успадкування — автосомно-рецесивний.

Синдром, зумовлений дефіцитом 3 β -гідроксистероїддегідрогенази (OMIM 201810)

Син.: 3 β -HSD, гіперплазія надниркових залоз II.

Уперше синдром описав А.М. Bongiovanni у 1962 р. [22].

Даний синдром пов'язаний з експресією гена HSD3B2, що розміщується на хромосомі 1 в ділянці 1p12 [23]. Геномні координати: 1:119,957,553-119965661. Дефіцит 3 β -гідроксистероїддегідрогенази призводить до блокування перетворення прегненолону в прогестерон. Проявляється сільвтратаю дегідратацією з народження та явищами вірилізації різного ступеня в дівчаток та гіпоспадію у хлопчиків. Зміни з боку статевих органів виражені менше, ніж у першому випадку. Некласична форма: передчасне аденархе, дисменорея, гірсутизм, акне, безпліддя.

Синдром, зумовлений дефіцитом 17 α -гідроксилази/17,20-ліази (OMIM 202110)

Син.: гіперплазія надниркових залоз V.

Уперше дана патологія описана E.G. Biglieri et al. у 1966 р. [24].

Цей синдром пов'язаний із дефіцитом 17 α -гідроксилази/17,20-ліази внаслідок експресії гена CYP17A1, що розміщений у локусі 10q24.32 [25]. Відбувається блокування перетворення прогестерону в 17-гідроксипрогестерон. Синтез альдостерону практично відсутній. Клінічна картина характеризується гіпертензією, гіпокаліємічним алкалозом, аменореєю, чоловічим псевдогермафродитизмом.

Тип успадкування — автосомно-рецесивний.

Синдром, зумовлений дефіцитом 21-гідроксилази (OMIM 201910)

Син.: гіперплазія надниркових залоз III.

Синдром уперше описали Bongiovanni і Root у 1963 р. [26].

Дефіцит 21-гідроксилази — це найчастіша форма адреногенітального синдрому. Дана патологія зумовлена мутацією в гені CYP21A2, що розміщується

на хромосомі 6 у локусі 6p21.33. Геномні координати: 6:32,006,092-32009446. Виділяють 4 форми даного синдрому: сільватратну, просту вірільну класичну (уроджену), просту вірільну некласичну (пізню, пубертатну), форму з пізнім початком.

Сільватратна форма. Діагностують у новонароджених. Клінічно проявляється блюванням, проносом, гіпотрофією, дегідратацією, гіпотонією, судомами, можливо з розвитком коми. Діти часто помирають у перші дні життя.

Проста вірільна форма класична. При народженні у дівчаток невизначеність статі, ознаки вірилізації зовнішніх статевих органів, несправжній жіночий гермафродитизм. У подальшому молочні залози не розвиваються, аменорея, гірсутизм, маскулінізація, зміна характеру. У хлопчиків — макрогенітосомія. Надалі виникає випередження темпів росту, агресивність, статеве розгалумування. Діти швидко ростуть, кістковий вік випереджає паспортний. Зони росту закриваються у 9–11 років, що супроводжується низькорослістю.

Проста вірільна форма некласична. У допубертатному періоді хворі розвиваються нормально, зовнішні статеві органи сформовані відповідно статі та віку, у дівчаток менструації можуть починатися своєчасно, розвиваються молочні залози. У пубертатному періоді маніфестують ознаки гіперандрогенії: у дівчаток порушується менструальний цикл (гіпоменструальний синдром або вторинна аменорея), відбувається збільшення клітора, помірне зуження піхви, гіпоплазія матки, молочних залоз, але розміри яєчників залишаються нормальними. Може бути первинна неплідність. Виникає помірний гірсутизм, чисельні вугри, шкіра стає жирною, тембр голосу при цьому не змінюється. У хлопчиків — ознаки прискорення статевого розвитку і випередження кісткового віку.

Форма з пізнім початком. Виникає в дорослому віці внаслідок дії сприяючого чинника. У жінок трапляється гірсутизм, латентна недостатність кори надниркових залоз. У чоловіків яєчка недорозвинуті, сперматогенез відсутній, низькорослість, задовільний розвиток м'язів, значна м'язова сила. Хворі неплідні.

Тип успадкування — автосомно-рецесивний.

Синдром, зумовлений дефіцитом 11 β -гідроксилази (OMIM 202010)

Син.: гіперплазія надниркових залоз IV.

Описано вперше Bongiovanni і Eberlein у 1956 р. [27].

Виникає внаслідок мутації в гені *CYP11B1*, що розміщений у локусі 8q24.3 [28]. Геномні координати: 8:143,953,772-143961235. Розрізняють дві форми синдрому: уроджену (класичну) та пізню (некласичну).

Уроджена (класична) форма проявляється з народження у дівчаток — вірилізацією зовнішніх статевих органів різного ступеня вираженості, несправжнім жіночим гермафродитизмом; у хлопчиків — передчасним статевим дозріванням за ізосексуальним типом (макрогенітосомією, гіперпігментацією зовнішніх

статевих органів). Артеріальна гіпертензія злаякісна та розвивається після року життя. Тяжкість гіпертонії залежить від вираженості дефекту біосинтезу гормонів кори надниркових залоз. Розвиваються зміни очного дна, нирок, серця, характерні для гіпертонії. Відбувається прискорення фізичного розвитку, маскулінізація будови тіла.

Пізня (некласична) форма, або частковий дефіцит 11 β -гідроксилази, характеризується більш м'яким перебігом. У дівчаток при народженні виявляють вірилізацію зовнішніх статевих органів. У хлопчиків спостерігається передчасний статевий розвиток за ізосексуальним типом, прискорення лінійного зросту з раннім закриттям зон росту. При цій формі артеріальної гіпертензії не спостерігається.

Тип успадкування — автосомно-рецесивний.

Принципи пренатальної діагностики адреногенітального синдрому: ДНК-дослідження мутацій гена *CYP21* у клітинах ворсинок хоріона на 5–6-му тижнях вагітності. Пренатальну діагностику, як правило, проводять у сім'ях, що мають дитину, хвору на природжену дисфункцію надниркових залоз, та у випадках, коли батьки знають, що вони є носіями дефекту гена *CYP21*. Якщо батьки погоджуються залишити дитину, припускаючи, що вона має недостатність 21-гідроксилази, вагітній призначають дексаметазон у дозі 20 мкг/кг на добу, що проходить через плацентарний бар'єр. Лікування починають з 5–6-го тижня вагітності. Стать майбутньої дитини визначають на 9–11-му тижнях вагітності. У випадку, якщо визначена жіноча генетична стать, лікування продовжується. Якщо визначена чоловіча генетична стать або знайдені мутації гена *CYP21*, що характерні для некласичної форми недостатності 21-гідроксилази незалежно від статі, лікування дексаметазоном припиняють. Для контролю ефективності лікування проводять дослідження рівня 17-гідроксипрогестерону в амніотичній рідині на 11-му та 15-му тижнях вагітності.

Первинний гіперальдостеронізм (OMIM 615474)

Син.: первинний альдостеронізм із судомами та неврологічними порушеннями, PASNA.

Уперше описаний Scholl et al. у 2013 р. [29].

Даний синдром зумовлений гетерозиготною мутацією в гені *SACNAID* на хромосомі 3p21.1. Геномні координати: 3:53,529,075–53847178.

Фенотипові ознаки хвороби з'являються в перші дні життя: полідипсія, помірна поліурія, злаякісна артеріальна гіпертензія. До року в дітей приєднуються тонічно-клонічні та міоклонічні судоми, різні форми церебрального паралічу, розлади рухів. У периферичній крові високий рівень альдостерону та низький — реніну, гіпокаліємія, гіпернатріємія, метаболічний алкалоз. Порушення водно-сольової рівноваги зумовлені природженим дефектом системи, що контролює секрецію альдостерону.

Тип успадкування — автосомно-домінантний.

Сімейний гіперальдостеронізм типу I (OMIM 103900)

Син.: гіперальдостеронізм, що лікується глюкокортикоїдами, GRA, АКГГ-залежний гіперальдостеронізм, чутливий до дексаметазону синдром, FH I.

Синдром описали Sutherland et al. у 1966 р. [30].

Захворювання характеризується артеріальною гіпертензією, варіабельним гіперальдостеронізмом та патологічним синтезом стероїдних гормонів наднирковими залозами, включаючи 18-оксикортизол та 18-гідроксикортизол. Існує значна фенотипова гетерогенність, і в деяких людей ніколи не розвивається артеріальна гіпертензія на тлі підвищених рівнів альдостерону. Ріст та статевий розвиток нормальні. У плазмі крові підвищена активність альдостерону та знижена — реніну. Добре піддається терапії дексаметазоном. Діагностують двобічну гіперплазію надниркових залоз. Відмічається парадоксальне зниження альдостерону в плазмі крові в пацієнтів, які знаходяться в вертикальному положенні, що також трапляється при альдостеронпродукуючих аденомах. Частіше за все спостерігається нормокаліємія, хоча траплялися випадки гіпокаліємії.

Сімейний гіперальдостеронізм є результатом злиття типу антилепор-генів *CYP11B2* та *CYP11B1*, що розміщуються на хромосомі 8 у локусі 8q24.3 [31]. Геномні координати: 8:143,953,772-143961235.

Тип успадкування: автосомно-домінантний.

Сімейний гіперальдостеронізм типу II (OMIM 605635)

Син.: FNII.

Уперше описаний Stowasser et al. у 1992 р. [32].

Даний синдром характеризується гіперсекрецією альдостерону внаслідок гіперплазії кори надниркових залоз або альдостеронпродукуючої аденоми або наявності гіперплазії кори у поєднанні з аденомою. На відміну від сімейного гіперальдостеронізму типу I тип II не коригується дексаметазоном. Виявлений зв'язок між сімейним гіперальдостеронізмом типу II та маркерами в межах цитогенетичної групи 7p22 у локусах D7S511 і D7S517.

Тип успадкування — автосомно-домінантний.

Сімейний гіперальдостеронізм типу III (OMIM 613677)

Син.: FNIII.

Синдром уперше описаний Geller et al. у 2008 р. [33].

Сімейний гіперальдостеронізм типу III викликаний мутацією в гені *KCNJ5* на хромосомі 11q24.3. Геномні координати: 11:128,761,312-128791059.

Даному синдрому властива артеріальна гіпертензія з раннього віку, підвищені рівні альдостерону, дуже високі рівні 18-оксикортизолу та 18-гідроксикортизолу, гіпореніємія у плазмі. Але цей тип гіперальдостеронізму не піддається терапії екзогенними глюкокортикоїдами, а потребує адреналектомії. Надниркові залози гіперплазовані, з клітинною гіпертрофією та гіперплазією кіркової зони, а саме пучкової зони з атрофією клубочкової зони.

Ліддла синдром (OMIM 177200)

Син.: псевдоальдостеронізм.

Синдром уперше описаний Liddle et al. у 1963 р. [34].

Натрієві канали (амілоїдчутливі) дистальних нефронів, що регулюються альдостероном, складаються із трьох субодиниць: альфа (*SCNN1A*), бета (*SCNN1B*) і гама (*SCNN1G*). Даний синдром пов'язаний із мутаціями в бета-субодиниці (*SCNN1B*). Цитогенетичне розміщення: 16p12.2. Геномні координати: 16:23,313,590-23392619). Або в гама-субодиниці (*SCNN1G*), цитогенетичне розміщення: 16p12.2. Геномні координати: 16:23,194,039-23228200) натрієвих каналів дистального нефрону.

Клінічна картина характеризується артеріальною гіпертензією, що розвивається з раннього дитинства, пов'язаною з гіпокаліємічним метаболічним алкалозом, низькою активністю реніну плазми крові і пригніченою секрецією альдостерону. Рівень альдостерону в сечі низький. Нормальна екскреція метаболітів глюкокортикоїдів. Гіпернатріємія та гіпокаліємія. Лікується тільки обмеженням натрію в раціоні.

Тип успадкування — автосомно-домінантний.

Псевдогіпоальдостеронізму синдром I типу, автосомно-рецесивний (OMIM 264350)

Син.: PNA I, автосомно-рецесивний; PNA1B.

Синдром уперше описаний Cheek et al. у 1958 р. [35].

Захворювання викликається гомозиготною або гетерозиготною мутацією в будь-якому з трьох генів, що кодують субодиниці епітеліального натрієвого каналу: альфа-субодиниці (*SCNN1A*), цитогенетичне розміщення: 12p13.31. Геномні координати: 12:6,456,008-6486895), бета-субодиниці (*SCNN1B*), або гама-субодиниці (*SCNN1G*).

Супроводжується нирковою втратою натрію та високою концентрацією натрію в поті, калі та слині. Хвороба починається в неонатальному періоді блювотою, діареєю та поганим апетитом. Часто бувають рецидивуючі інфекції верхніх дихальних шляхів, що помилково сприймаються як муковісцидоз. Лабораторно виявляють гіпонатріємію, гіперкаліємію та підвищення активності реніну та альдостерону в сироватці крові. Нормальна екскреція 17-кетостероїдів із сечею. Лікування — постійне введення натрію в раціон та контроль над гіперкаліємією. З віком захворювання перебігає легше. Не реагує на введення мінералокортикоїдів.

Тип успадкування — автосомно-рецесивний.

Псевдогіпоальдостеронізму синдром I типу, автосомно-домінантний (OMIM 177735)

Син.: PNA I, автосомно-домінантний; PNA1A.

Захворювання вперше описано А. Hanukoglu et al. у 1978 р. [36].

Синдром зумовлений гетерозиготною мутацією гена мінералокортикоїдного рецептора (*NR3C2*). Цитогенетичне розміщення: 4q31.23. Геномні координати: 4:148,999,914 — 149365849.

Характеризується нирковою резистентністю до альдостерону. Має легший перебіг, ніж автосомно-рецесивна форма. Хвороба починається в неонатальному періоді блювотою, діареєю та поганим апетитом. Також трапляється затримка росту. Лабораторно виявляють гіпонатріємію, гіперкаліємію та підвищення активності реніну та альдостерону в сироватці крові. Лікування — уведення натрію в раціон. Часто захворювання перебігає безсимптомно.

Тип успадкування — автосомно-домінантний.

Список літератури

1. Neufeld M. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes / M. Neufeld, N.K. Maclaren, R.M. Blizzard // *Medicine (Baltimore)*. — 1981. — V. 60, № 5. — P. 355-362.
2. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients / P. Ahonen, S. Myllärniemi, I. Sipilä, J. Perheentupa // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — V. 322, № 26. — P. 1829-1836.
3. Rosatelli M.C. A common mutation in Sardinian autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy patients / [M.C. Rosatelli, A. Meloni, A. Meloni et al.] // *Hum. Genet.* — 1998. — V. 103, № 4. — P. 428-434.
4. Autoimmune regulator-1 messenger ribonucleic acid analysis in a novel intronic mutation and two additional novel AIRE gene mutations in a cohort of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy patients / K.T. Podkrajsek, N. Bratanic, C. Krzysnik, T. Battelino // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — V. 90, № 8. — P. 4930-4935.
5. Björnses P. Genetic homogeneity of autoimmune polyglandular disease type I / P. Björnses, J. Aaltonen, A. Vikman et al. // *Am. J. Hum. Genet.* — 1996. — V. 59, № 4. — P. 879-886.
6. Nagamine K. Positional cloning of the APECED gene / K. Nagamine, P. Peterson, H.S. Scott // *Nat. Genet.* — 1997. — V. 17, № 4. — P. 393-398.
7. An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains / Finnish-German APECED Consortium // *Nat. Genet.* — 1997. — V. 17, № 4. — P. 399-403.
8. Betterle C. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? / C. Betterle, F. Lazzarotto, F. Presotto // *Clin. Exp. Immunol.* — 2004. — V. 137, № 2. — P. 225-233.
9. Shigeoka A.O. Regional localization of a novel X-linked immunodeficiency with autoimmune disease and endocrinopathies to the Wiskott-Aldrich locus Xp11.2 (Abstract) / A.O. Shigeoka, P.F. Chance, P.R. Fain et al. // *Pediat. Res.* 33S: 158A only, 1993.
10. Bennett C.L. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3 / C.L. Bennett, J. Christie, F. Ramsdell // *Nat. Genet.* — 2001. — V. 27, № 1. — P. 20-21.
11. Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands / P. Wermer // *Am. J. Med.* — 1954. — V. 16, № 3. — P. 363-371.
12. Underwood L.E. Familial endocrine adenomatosis. A family with hyperinsulinism as the predominant manifestation / L.E. Underwood, N.M. Jacobs // *Am. J. Dis. Child.* — 1963. — V. 106. — P. 218-223.
13. Lemmens I. Identification of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene. The European Consortium on MEN1 / I. Lemmens, W.J. Van de Ven, K. Kas // *Hum. Mol. Genet.* — 1997. — V. 6, № 7. — P. 1177-1183.
14. Sipple J.H. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland / J.H. Sipple // *Am. J. Med.* — 1961. — V. 31. — P. 163-166.
15. Van Dyke D.L. Multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN-2): an autosomal dominant syndrome with a possible chromosome 20 deletion (Abstract) / D.L. Van Dyke, C.E. Jackson, V.R. Babu // *Am. J. Hum. Genet.* — 1981. — 33. — 69A.
16. Wagenmann A. Multiple neurome des auges und der Zunge // *Ber. Dtsch. Ophthal.* — 1922. — 43. — 282-285.
17. Froboese C. Das aus markhaltigen nervenfascern bestehende gangliellenlose echte neurom in rankenformzugleich ein beitrag zu den nervosen Geschwulsten der zunge und des augenlides // *Virchows Arch. A. Path.* — 1923. — 240. — 312-327.
18. Pellegata N.S. Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans / N.S. Pellegata, L. Quintanilla-Martinez, H. Siggelkow // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* — 2006. — V. 103, № 42. — P. 15558-15563.
19. Большова О.В. Клініка та лікування сільвтрачаючого синдрому при вродженій дисфункції кори надниркових залоз / О.В. Большова // *Проблеми ендокринної патології.* — 2011. — № 3. — С. 101-107.
20. Prader A. Adrenal insufficiency in congenital lipid hyperplasia of the adrenals / A. Prader, R.E. Siebenmann // *Helv. Paediatr. Acta.* — 1957. — V. 12, № 6. — P. 569-595.
21. Bose H.S. Mutations in the steroidogenic acute regulatory protein (StAR) in six patients with congenital lipid adrenal hyperplasia / H.S. Bose, S. Sato, J. Aisenberg // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — V. 85, № 10. — P. 3636-3639.
22. Bongiovanni A.M. The adrenogenital syndrome with deficiency of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase / A.M. Bongiovanni // *J. Clin. Invest.* — 1962. — V. 41. — P. 2086-2092.
23. Berube D. Assignment of the human 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase gene (HSDDB3) to the p13 band of chromosome 1 / [D. Berube, V. Luu The, Y. Lachance, R. Gagne, F. Labrie] // *Cytogenet. Cell Genet.* — 1989. — V. 52. — P. 199-200.
24. Biglieri E.G. 17-hydroxylation deficiency in man / E.G. Biglieri, M.A. Herron, N. Brust // *J. Clin. Invest.* — 1966. — V. 45, № 12. — P. 1946-1954.
25. Kagimoto M. Structural characterization of normal and mutant human steroid 17-alpha-hydroxylase genes: molecular basis of one example of combined 17-alpha-hydroxylase/17,20 lyase deficiency / [M. Kagimoto, J.S. Winter, K. Kagimoto et al.] // *Molec. Endocr.* — 1988. — V. 2. — P. 564-570.
26. Bongiovanni A.M. The adrenogenital syndrome / A.M. Bongiovanni, A.W. Root // *N. Engl. J. Med.* — 1963. — V. 268, № 6. — P. 1283-1289.
27. Bongiovanni A.M. Plasma and urinary corticosteroids in the hypertensive form of congenital adrenal hyperplasia / A.M. Bongiovanni, W.R. Eberlein // *J. Biol. Chem.* — 1956. — V. 223, № 1. — P. 85-94.
28. White P.C. A mutation in CYP11B1 (arg448-to-his) associated with steroid 11-beta-hydroxylase deficiency in Jews of Moroccan origin / P.C. White, J. Dupont, M.I. New et al. // *J. Clin. Invest.* — 1991. — V. 87. — P. 1664-1667.

29. Scholl U.I. Somatic and germline CACNA1D calcium channel mutations in aldosterone-producing adenomas and primary aldosteronism / Scholl U.I., Goh G., Stöling G. [et al.] // *Nat. Genet.* — 2013. — V. 45, № 9. — P. 1050-1054.
30. Sutherland D.J. Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone / D.J. Sutherland, J.L. Ruse, J.C. Laidlaw // *Can. Med. Assoc. J.* — 1966. — V. 95, № 22. — P. 1109-1119.
31. Lifton R.P. A chimaeric 11-beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension / R.P. Lifton, R.G. Dluhy, M. Powers et al. // *Nature.* — 1992. — V. 355. — P. 262-265.
32. Stowasser M. Familial hyperaldosteronism type II: five families with a new variety of primary aldosteronism / M. Stowasser, R.D. Gordon, T.J. Tunny // *Clin. Exp. Pharm. Physiol.* — 1992. — V. 19. — P. 319-322.
33. Geller D.S. A novel form of human Mendelian hypertension featuring nonglucocorticoid-remediable aldosteronism / D.S. Geller, J. Zhang, M.V. Wisgerhof et al. // *J. Clin. Endocr. Metab.* — 2008. — V. 93. — P. 3117-3123.
34. Liddle G.W. A familial renal disorder simulating primary aldosteronism but with negligible aldosterone secretion / G.W. Liddle, T. Bledsoe, W.S. Coppage Jr. // *Trans. Assoc. Am. Phys.* — 1963. — V. 76. — P. 199-213.
35. Cheek D.B. A salt wasting syndrome in infancy / D.B. Cheek, J.W. Perry // *Arch. Dis. Child.* — 1958. — V. 33, № 169. — P. 252-256.
36. Hanukoglu A. Inheritance of pseudohypoaldosteronism / A. Hanukoglu, D. Fried, A. Gottlieb // *Lancet.* — 1978. — V. 1 (8078). — P. 1359.
37. *Эндокринологія / За ред. проф. П.М. Боднара.* — Вид. 3-тє, переробл. та доповн. — Вінниця: Наукова книга, 2013. — 480 с.
38. Пішак В.П. Спадкові синдроми з основами фенотипової діагностики. Словник-довідник / В.П. Пішак, В.Ф. Мислицький, С.С. Ткачук. — Вид. 3-тє, виправл. й доповн. — Чернівці: Медуніверситет, 2010. — 608 с.
39. Пішак В.П. Спадкові синдроми з основами молекулярної діагностики / В.П. Пішак, В.Ф. Мислицький, С.С. Ткачук. — Чернівці: Медакадемія, 2004. — 248 с.
40. *Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование / С.И. Козлова, Е. Демикова, О.Е. Семанова, О.Е. Блинникова* — Изд. 2-е, дополн. — М.: Практика, 1996. — 416 с.
41. Бочков Н.П. Клиническая генетика: учебник / Н.П. Бочков, В.П. Пузырев, С.А. Смирнихина / Под ред. Н.П. Бочкова. — 4-е изд., доп. и перераб. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 592 с.
42. Ньюсбаум Р.Л. Медицинская генетика: Учеб. пособие / Роберт Л. Ньюсбаум, Р.Р. Мак-Иннес, Х.Ф. Виллард: Пер. с англ. А.Ш. Латыпова / Под ред. Н.П. Бочкова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 624 с.

Отримано 21.01.14 □

Пішак В.П., Ризничук М.А.

Буковинський державний медичний університет,
г. Чернівці

СИНДРОМНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАСЛЕДСТВЕННОЙ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ

Резюме. В обзоре дана краткая клиническая характеристика отдельных синдромов эндокринной патологии, основу которых составляют наследственные факторы. Для определения нозологических форм приведена OMIM согласно существующей классификации, тип наследования, группы генов, ответственных за синтез гормонов, локализация генов в хромосомах.

Ключевые слова: наследственная эндокринная патология, гены, синдромы.

Pishak V.P., Ryznychuk M.O.

Bukovinian State Medical University,
Chernivtsi, Ukraine

THE SYNDROMIC CHARACTERISTIC OF HEREDITARY ENDOCRINE PATHOLOGY

Summary. The review considers the brief clinical characteristic of separate syndromes of endocrine pathology, which are based on hereditary factors. To define nosological forms there is given OMIM according to the existing classification, mode of inheritance, a group of genes responsible for the synthesis of hormones, the localization of genes in the chromosomes.

Key words: hereditary endocrine pathology, genes, syndromes.