



International Journal of endocrinology

Огляд літератури
/Literature Review/

УДК 616.43:616.8

DOI: 10.22141/2224-0721.13.2.2017.100612

Пішак В.П.¹, Ризничук М.О.²¹Національна академія педагогічних наук України, м. Київ, Україна²Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Адреногенітальний синдром: молекулярні механізми розвитку

For cite: Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal. 2017;13:195-202. doi: 10.22141/2224-0721.13.2.2017.100612

Резюме. На довгому, багатоступінчастому шляху біосинтезу стероїдних гормонів від холестеролу до кортизолу, тестостерону й естрадіолу внаслідок мутацій генів виникає недостатність ферментів стероїдогенезу в надниркових залозах: холестерол-десмолази, 3 β -гідроксистероїддегідрогенази, 17 α -гідроксилази, 21-гідроксилази, а також ферментів стероїдогенезу в сім'яниках: 17,20-десмолази, 17 β -гідроксистеролдегідроредуктази тощо, формується комплекс поширених уроджених захворювань гетерогенної групи з автосомно-рецесивним успадкуванням — адреногенітальний синдром (АГС). Дефіцит будь-якого із зазначених ферментів чи транспортних білків призводить до часткової або повної втрати їх активності. Фенотипові прояви АГС досить поліморфні: явища гіпокортицизму; порушення характеру та темпів статевого розвитку; двобічне збільшення надниркових залоз; гіперкортикотропінемія, чутлива до дексаметазону; оліго- чи аменорея; ановуляторна безплідність, невиношування в ранніх термінах вагітності. Патогенетичною складовою зазначених ознак є вроджене порушення стероїдогенезу, викликане дефіцитом 11 β -гідроксилази та явищами надлишку андрогенів. При АГС розрізняють фенотип та некласичні форми нестачі ферментів стероїдогенезу. Здебільшого обидва варіанти захворювання трапляються в осіб обох статей і мають різний перебіг — від легкої до тяжкої форми захворювання.

Ключові слова: адреногенітальний синдром; діагностика; кора надниркових залоз; вірилізація

Останнім часом інтенсивно розвивається методологія досліджень у галузі геноміки та протеоміки як інструмент керування ембріональним розвитком. Програма ембріогенезу передбачає специфічні візрці експресії miRNA для контролю й регуляції становлення різних тканин і органів, зокрема етапів онтогенезу ендокринної системи.

Відкриття miRNA — основних регуляторів таких процесів, як розвиток, апоптоз, самовідновлення стовбурових клітин, диференціювання й підтримання цілісності клітин, перебуває в одному руслі з відкриттям Яманакі, нобелівського лауреата, стосовно того, що зрілі диференційовані клітини можна повернути в плюрипотентний стан або навіть перетворити один тип клітин в інший. Це стало революційним кроком в ембріології, біології розвитку й молекулярній ендокринології.

На довгому, багатоступінчастому шляху біосинтезу стероїдних гормонів від холестеролу до корти-

золу, тестостерону й естрадіолу внаслідок мутацій у генах виникає недостатність ферментів стероїдогенезу в надниркових залозах: холестерол-десмолази, 3 β -гідроксистероїддегідрогенази, 17 α -гідроксилази, 21-гідроксилази, а також ферментів стероїдогенезу в сім'яниках: 17,20-десмолази, 17 β -гідроксистеролдегідроредуктази тощо, формується комплекс поширених уроджених захворювань гетерогенної групи з автосомно-рецесивним успадкуванням — адреногенітальний синдром (АГС) (синоніми: наднирково-генітальний синдром; синдром Апера — Галле; адренокортикальний синдром). Дефіцит будь-якого із зазначених ферментів чи транспортних білків унаслідок мутацій призводить до часткової або повної втрати їх активності.

Фенотипові прояви АГС досить поліморфні: явища гіпокортицизму; порушення характеру та темпів статевого розвитку; двобічне збільшення надниркових залоз; гіперкортикотропінемія, чутлива

до дексаметазону; оліго- чи аменорея; ановуляторна безплідність, невиношування в ранніх термінах вагітності. Патогенетичною складовою зазначених ознак є вроджене порушення стероїдогенезу, спричинене дефіцитом 11 β -гідроксилази та явищами продукції надлишку кортикостероїдних андрогенів внутрішньоутробно, в пубертатному періоді або в період зрілого віку.

При АГС розрізняють класичний фенотип та не-класичні форми нестачі ферментів стероїдогенезу. Здебільшого обидва варіанти трапляються в осіб обох статей і мають різний перебіг — від легкої до тяжкої форми захворювання.

За дефектами основних ферментів синтезу стероїдів у сучасній ендокринології розрізняють кілька типів вродженої дисфункції кори надниркових залоз, що впливають на статевий розвиток і фертильність обох статей [3, 4]:

— АГС I типу — дефіцит ферменту P450c21 (21-гідроксилаза); мутації гена *CYP21A2*.

— АГС II типу — дефіцит ферменту P450c11 (11 β -гідроксилаза); мутації гена *CYP11B1*.

— АГС III типу — дефіцит ферменту P450c17 (17 α -гідроксилаза/17,20-ліаза); мутації гена *CYP17*.

— АГС IV типу — дефіцит ферменту P450scc (P450scc відщеплює бічний ланцюг; 20,22-десмолаза); мутації гена *CYP11A1*.

— АГС V типу — дефіцит ферменту 3 β -HSD (3 β -гідроксистероїддегідрогеназа/5 \rightarrow 4 ізомераза); мутації гена *HSD3B2*.

— АГС VI типу — дефіцит ферменту цитохром-P450-оксидоредуктази; мутації гена *POR*.

— АГС VII типу — дефіцит білка STAR; мутації гена *STAR*.

АГС I типу (несправжній жіночий гермафродитизм) (OMIM 201910)

Один з найбільш поширених і частих типів (близько 90 %) уродженої дисфункції надниркових залоз.

Ця форма АГС виникає внаслідок гомозиготної або гетерозиготної мутації в гені *CYP21A2* (MIM 613815), що кодує стероїд 21-гідроксилазу. Ген *CYP21A2* локалізований у регіоні HLA класу III та картований на короткому плечі хромосоми 6 (6p21.33) [37]. У цьому локусі ідентифіковані два тандемно розташованих гени — функціонально активний ген *CYP21A2* і псевдоген *CYP21A1P* [19]. Наявність поруч із кодованим геном гомологічної ДНК-послідовності псевдогена порушує злиття хромосом у мейозі, і, як наслідок, виникає конверсія (переміщення фрагмента активного гена на псевдоген) чи делеція частини смислового гена й утворюється химерна конструкція ген — псевдоген [29].

Слід зазначити, що псевдоген *CYP21A1P* на 98 % гомологічний до кодувальної послідовності гена *CYP21A2* і на 96 % — до некодувальної [6]. В обох випадках функція активного гена порушується. На частку великих делецій припадає близько 20 % мутацій, на частку точкових мутацій, що найчастіше є результатом генних конверсій, — 75 % [1, 24, 33].

Зазначений ген забезпечує 21-гідроксилювання прогестерону й 17-гідроксипрогестерону в дезоксикортикостерон і 11-дезоксикортизол відповідно.

Приблизно в 95 % випадків 21-гідроксилювання порушується в пучковій частині кори надниркових залоз, унаслідок чого 17-гідроксипрогестерон (17-ОНР) не перетворюється в 11-дезоксикортизол. Збільшується рівень адренкортикотропного гормону (АКТГ), що призводить до накопичення попередників кортизолу, зокрема 17-ОНР. Це, у свою чергу, викликає надмірний синтез андрогенів, що спричиняє вірилізацію.

Популяційна частота АГС I типу дефіциту P450c21 становить 1 : 8000 [3]. У Цюріху (Швейцарія) частота адреногенітального синдрому серед живонароджених становить 1 на 5041, а частота носіїв — 1 на 35 [10, 14]. У Торонто частота дефіциту 21-гідроксилази (сільутратна форма) становить 1 на 26 292 [18].

Серед ферментів, причетних до стероїдогенезу, що можуть зазнати дефекту, переважає 21-гідроксилаза, її нестача має місце приблизно в 1 із 12 500 новонароджених [2]. При цьому зазнає блокування нормальний шлях синтезу глюко- і мінералокортикоїдів. Із проміжних продуктів здійснюється надмірний біосинтез андрогенів у плодів як при XX, так і XY хромосомній конституції. У ранньому дитинстві хлопчиків відзначається макрогенітосомія. Натомість у дівчаток нестача 21-гідроксилази призводить у 25 % випадків до простої вірильної форми захворювання, а в 75 % пацієнток виникає дефіцит мінералокортикоїдів і захворювання супроводжується втратою солі, що може призвести до смерті за відсутності лікування.

P.W. Speiser і ін. [36] дійшли висновку, що не-класичний дефіцит 21-гідроксилази, ймовірно, є найбільш частим автосомно-рецесивним генетичним захворюванням. Він найчастіше трапляється в ашкеназі (3,7 %), вихідців із Латинської Америки (1,9 %), югославів (1,6 %) та італійців (0,3 %).

Дефіцит 21-гідроксилази — передумова розвитку адренкортикальних пухлин: альдостерон-продукуючих аденом, кортизолпродукуючих аденом, нефункціональних аденом і надниркових карцином. Експресія гена *P450c21* корелює з клінічним фенотипом пухлини, низьким рівнем експресії мРНК P450c21 у нефункціональних аденомах (18,8 і 1,5 %) порівняно з високим рівнем експресії в P450c21 альдостерон- і кортизолпродукуючих аденомах (84 \pm 8 % і 101 \pm 4 % відповідно проти нормальних надниркових залоз — 100 \pm 10 %). Припускають, що дефіцит 21-гідроксилази не є основним чинником формування пухлин кори надниркових залоз [35, 39].

У хворих із недостатністю 21-гідроксилази існує різноманіття HLA, що залежить від форми захворювання. Різні форми недостатності 21-гідроксилази пов'язані з певними HLA-гаплотипами.

Сільутратна форма тісно позитивно корелює з HLA Bw47 і негативно — з B8, тоді як вірилізуюча

форма пов'язана з B5 (W51). Підтверджено зв'язок HLA B14 із неklasичною формою [29].

Клінічна симптоматика. Відомі чотири клінічні форми вродженої гіперплазії кори надниркових залоз, у більшості випадків зумовлені дефіцитом 21-гідроксилази: сільютратна, проста вірильна, неklasична з пізнім початком і прихована. Усі чотири форми тісно пов'язані з HLA і являють собою ефекти різних алельних комбінацій.

У новонароджених дівчаток при *простій вірильній формі* виникають різною мірою явища вірилізації зовнішніх статевих органів — від помірної гіпертрофії клітора до несправжнього жіночого гермафродитизму: формування пенісоподібного клітора та повне зрощення великих соромітних губ (стадія I–V за Прадером). Нерідко уретра відкривається біля основи клітора, тому помилково діагностують гіпоспадію й крипторхізм. З віком у дівчаток виникають ерекції клітора, молочні залози не розвиваються, відсутні менструації. В осіб обох статей, перш за все в дівчаток, передчасно (з 2–3-річного віку) виникає статеве оволосіння, *acne vulgaris*, гіпертрофія м'язів, відбувається зміна голосу.

У хлопчиків передчасне статеве дозрівання перебігає за ізосексуальним типом: макрогонітосомія, пігментація зовнішніх статевих органів, сосків, агресивність, статеве розгалумування; з 2–3 років — прискорення темпів фізичного розвитку (збільшення росту більше ніж на 7 см за рік) і біологічного віку (зони росту закриваються до 9–10 років). Хворі мають низький кінцевий зріст. Виникають розлади репродуктивної системи у вигляді гіпоплазії яєчок та азооспермії.

При *сільютратній формі* захворювання проявляється з перших годин і днів після народження вираженим синдромом втрати солі: спочатку відмічаються й прогресують ознаки гіперкаліємії (тахікардія, іноді брадикардія, порушення серцевого ритму), а через декілька днів розвиваються ознаки гіпонатріємії й гіпернатріурії внаслідок дефіциту альдостерону: зригування, блювання, діарея, сильний біль у животі. Надалі розвивається зневоднення до появи ознак тяжкого ексикозу й значної втрати маси тіла та наростають симптоми гострої недостатності кори надниркових залоз: знижується артеріальний тиск, порушується мікроциркуляція (мармуровість і ціаноз шкіри), виражена адинамія, серцево-судинний колапс, кардіогенний шок.

При огляді звертає на себе увагу неправильна будова зовнішніх статевих органів у дівчаток — ознаки вірилізації (за Прадером 1–5-го ступеня), а в хлопчиків — макрогонітосомія, пігментація зовнішніх статевих органів. Часто у таких хворих трапляється гіперпігментація шкіри.

Пізня (пубертатна, неklasична) форма характеризується появою клінічної симптоматики в пубертатному періоді.

У дівчаток виникають ознаки гіперандрогенії (гірсутизм, алопеція, *acne vulgaris*, підвищена сальність шкіри), вторинний склерополікістоз яєчників, порушення оваріально-менструального циклу, хронічне

невиношування вагітності, безплідність (репродуктивна функція може не порушуватися) [5, 38].

У хлопчиків — множинні акне, алопеція (або ріст волосся на голові за M-типом), зниження фертильності (аж до безплідності).

Остаточний зріст цих дітей відповідає генетично очікуваному.

У допубертатному періоді хворі розвиваються нормально, зовнішні статеві органи сформовані відповідно до статі та віку.

S.L. Tsai et al. [33] вивчали в сироватці крові рівень андрогенів і 17-гідроксипрогестерону, а також HLA-генотип у 124 сімей пацієнтів із класичним дефіцитом 21-гідроксилази. У 8 родоводах були знайдені 16 особин пубертатного або постпубертатного віку різних статей, які мали біохімічні докази недостатності 21-гідроксилази без клінічних симптомів надлишку андрогенів, тобто були відсутні вірилізм, аменорея або безплідність. Цей розлад позначили як *прихований дефіцит* 21-гідроксилази. У кожному поколінні члени сім'ї з прихованим розладом були ідентичними за HLA-системою. Припускають, що ці особи були складними гетерозиготами за класичним геном (*21-ОНСАН*) і криптогенним геном (*21-ОНCRYPTIC*). Отже, генотип у членів сім'ї з прихованим дефіцитом 21-гідроксилази — *21-ОНСАН/21-ОНCRYPTIC*.

Діагностика. Сільютратна форма: гіперкаліємія, гіпонатріємія, гіпоглікемія, концентрація в крові АКТГ, дегідроепіандростерону, тестостерону підвищена, 17 α -ОН-прогестерон та активність реніну плазми підвищені більше ніж у 10 разів; добова екскреція 17-кетостероїдів значно підвищена, добова екскреція 17-оксикортикостероїдів знижена, дексаметазоновий тест не проводиться. Відзначається двобічна гіперплазія надниркових залоз за даними УЗД.

Вірильна форма перебігає з нормальною концентрацією електролітів і глюкози в крові; концентрація кортизолу значно знижена; концентрації АКТГ, дегідроепіандростерону, тестостерону, активність реніну плазми підвищені, 17 α -ОН-прогестерон підвищений більше ніж у 10 разів; добова екскреція 17-кетостероїдів істотно підвищена, добова екскреція 17-оксикортикостероїдів знижена, дексаметазоновий тест позитивний.

Ультразвукове дослідження (УЗД) (або комп'ютерна томографія) надниркових залоз виявляє двобічну гіперплазію, а внутрішні геніталії розвинуті відповідно до генотипу.

При пізній (неklasичній) формі майже всі лабораторні показники в нормі, лише помірно підвищені або знаходяться на верхній межі норми рівні 17 α -ОН-прогестерону, дегідроепіандростерону й тестостерону, підвищена добова екскреція 17-кетостероїдів. При додатковому гормональному обстеженні виявляється: зниження концентрації лютеїнового гормону (ЛГ) і фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) у крові (при нормальному їх співвідношенні), підвищення рівня прогестерону в крові, дексаметазоновий тест позитивний.

АГС II типу (адреногенітальний синдром з гіпертензією; дефіцит 11 β -гідроксилази; дефіцит P450C11B1) (OMIM 202010)

АГС розвивається внаслідок дефіциту 11 β -гідроксилази (P450c11B1), викликається гомозиготними або гетерозиготними мутаціями в гені *CYP11B1* (MIM 610613), що розташований на хромосомі 8q24.3. У гені верифіковано понад 70 мутацій, що спричиняють гетерогенність неklasичних форм захворювання [42].

Це автосомно-рецесивне захворювання, що супроводжується порушенням біосинтезу кортикостероїдів, із повною відсутністю кортизолу й надмірною продукцією андрогенів корою надниркових залоз. Дана форма становить 5–8 % випадків від усіх форм АГС.

У крові накопичуються андрогени та попередники синтезу кортизолу: 11-дезоксикортизол і 11-дезоксикортикостерон унаслідок гіперпродукції АКТГ. 11-дезоксикортикостерон має помірні мінералокортикоїдні властивості, тому в організмі затримуються натрій і рідина, знижується активність реніну плазми. Додатковим чинником гіпернатріємії може бути й 18-гідроксильований метаболіт 11-дезоксикортикостерон. Гіпернатріємія й гіперволемія призводять до розвитку артеріальної гіпертензії [9, 12].

Клінічна симптоматика. Розрізняють класичну та неklasичну форми дефіциту ферменту.

У дітей обох статей до 1,5–2 років з'являється статеве оволодіння, *acne vulgaris*, відбувається зміна тембру голосу, гіпертрофія м'язів, прискорення темпів фізичного розвитку (за чоловічим типом) і біологічного віку, однак зони росту закриваються до 9–10 років і остаточний зріст у цих осіб низький (у межах карликовості чи субнанізму) [43].

Підвищення артеріального тиску (АТ) відмічається в ранньому віці, практично з першого року життя, але внаслідок труднощів вимірювання АТ у маленьких дітей артеріальна гіпертензія виявляється лише на 3–4-му році життя, що може призводити до тяжких наслідків — геморагічних інсультів. Явища ендотеліальної дисфункції спричиняють зміни судин очного дна та нирок і гіпертрофію стінок лівого шлуночка [8, 22].

Також у дітей розвивається гіпокаліємія з характерними ознаками (м'язова слабкість, парестезії, порушення серцевого ритму, поліурія, полідипсія й алкалоз), що свідчать про надмірний синтез мінералокортикоїдів [19].

У дівчаток як пренатально, так і постнатально розвивається несправжній жіночий гермафродитизм — гіпертрофія клітора й формування уrogenітального синуса; часто — невизначеність статі при народженні. Прояви вірилізації з віком прогресують.

У хлопчиків розвивається передчасне статеве дозрівання за ізосексуальним типом: макрогенітосомія, пігментація зовнішніх статевих органів, сосків, агресивність, статеве розгалумування.

Діагностика. При класичній формі в крові спостерігається гіпокаліємія, гіпернатріємія, значне підвищення рівнів 11-дезоксикортизолу й 11-дезоксикортикостерону в сироватці крові та їх метаболітів у сечі, уміст кортизолу в крові значно знижений; рівні АКТГ, дегідроепіандростерону, тестостерону підвищені; активність реніну плазми знижена, концентрація 17 α -ОН-прогестерону в крові нормальна; добова екскреція 17-кетостероїдів значно підвищена; добова екскреція 17-оксикортикостероїдів знижена; дексаметазоновий тест позитивний. На УЗД — двобічна гіперплазія надниркових залоз. Внутрішні геніталії розвинуті відповідно до генотипу.

При пізній (неklasичній) формі майже всі лабораторні показники в нормі, лише помірно підвищені або знаходяться на верхній межі норми рівні 11-дезоксикортизолу, 11-дезоксикортикостерону, дегідроепіандростерону та тестостерону в крові та їх метаболітів у сечі. Підвищена добова екскреція 17-кетостероїдів. При додатковому гормональному обстеженні виявляється зниження рівнів ЛГ і ФСГ у крові (при нормальному їх співвідношенні), підвищення прогестерону в крові, дексаметазоновий тест позитивний.

АГС III типу — недостатність P450c17 α (17 α -гідроксилаза) (OMIM 202110)

Виникає в результаті мутації гена (*CYP17A1*) (MIM 609300), що розташований на 10q24.32. Тип успадкування — автосомно-рецесивний. Ген активує 17-альфа-гідроксилазу та 17,20-ліазу [10].

Фермент P450c17 відповідає за 17-гідроксилювання прегненолону й прогестерону. Дефіцит його призводить до порушення синтезу кортизолу й андрогенів без змін синтезу альдостерону [23].

Продуктування надмірної кількості кортикостерону й дезоксикортикостерону призводить до гіпертонії й розвитку гіпокаліємічного алкалозу.

Клінічна симптоматика. Розрізняють класичну та неklasичну (пізню) форми. У дівчаток у пубертатному віці з'являються прояви інфантилізму: вторинні статеві ознаки розвинуті слабо чи відсутні взагалі, що спричиняє первинну аменорею [25]; первинні статеві органи розвинені нормально, і лише в період статевого дозрівання реєструється недостатність функції яєчників [26, 30]. Досить патогномонічним симптомом є гіпертонія та гіпокаліємія.

Діагностика. При класичній формі: гіпокаліємія, гіпернатріємія, значне підвищення концентрації альдостерону в плазмі крові; рівень кортизолу в крові значно знижений; активність реніну плазми знижена; АКТГ підвищений; 17 α -ОН-прогестерон — у нормі; значно знижені концентрації дегідроепіандростерону та тестостерону в крові, добова екскреція 17-кетостероїдів і 17-оксикортикостероїдів; дексаметазоновий тест позитивний. УЗД надниркових залоз виявляє двобічну гіперплазію останніх, а внутрішні геніталії розвинуті відповідно до генотипу.

При пізній (некласичній) формі майже всі лабораторні показники в нормі, лише помірно підвищений або знаходиться на верхній межі норми рівень альдостерону, відмічається помірна гіпокаліємія, гіпонатріємія; високий вміст ЛГ і ФСГ у крові (при нормальному їх співвідношенні), зниження концентрації статевих стероїдів у крові дексаметазоновий тест, проба з АКТГ і хоріогоніном — позитивні.

АГС IV типу — дефіцит ферменту P450_{scc} (OMIM 613743)

Ця форма АГС виникає внаслідок гетерозиготної або гомозиготної мутації гена *CYP11A1* (MIM 118485) на хромосомі 15q23-Q24, який кодує фермент P450_{scc}. Мітохондріальний цитохром P450_{scc} перетворює холестерин у прегненолон у всіх стероїдогенних тканинах [31].

Клінічна симптоматика. Тривалий час вважалося, що дефіцит P450_{scc} несумісний із життям унаслідок нестачі прогестерону для підтримки вагітності. Проте останнім часом описані пацієнти з місенс- або навіть нонсенс-мутаціями *CYP11A1*. Залежно від тяжкості дисфункції ферменту пацієнти звертаються з легкою чи тяжкою наднирковою недостатністю з раннім початком [17].

Дефіцит P450_{scc} є рідкісним захворюванням, що може проявитися у вигляді гострої надниркової недостатності в грудному віці або в періоді дитинства. Рівні АКТГ і активність реніну плазми крові сильно підвищені, а стероїди надниркових залоз неадекватно низькі або відсутні. У пацієнтів із генотипом 46 XY зовнішні статеві органи — жіночі, іноді наявна клітормегалія [41].

Фенотип варіює від недоношеності з повною блокадою всіх гормонів надниркових залоз, відсутності андрогенів і раннього розвитку тяжкої надниркової недостатності до пологів у строк, із клітормегалією, із пізнішим виявленням надниркової недостатності [35].

Дефіцит P450_{scc} потрібно диференціювати з уродженою ліпоїдною формою гіперплазії кори надниркових залоз, проте, на відміну від останньої, при дефіциті P450_{scc} немає гіперплазії кори надниркових залоз, у хворих невеликі надниркові й статеві залози [17].

АГС V типу (3β-гідроксистероїдна недостатність, недостатність 3β-гідроксистероїддегідрогенази/5→4 ізомерази) (OMIM 201810)

Виникає внаслідок гомозиготних або гетерозиготних мутацій гена *HSD3B2* (MIM 613890) на хромосомі 1p12.

3-бета-гідроксистероїддегідрогеназа каталізує окиснення та ізомеризацію дельта-5-3-бета-гідроксистероїду попередників у дельта-4-кетостероїди, що призводить до утворення всіх класів стероїдних гормонів. Фермент також каталізує взаємоперетворення 3-бета-гідрокси- і 3-кето-5-альфа-андростан-стероїдів. *HSD3B2* активний майже виключно

в надниркових залозах і гонадах, у той же час *HSD3B1* (MIM 109715) активний переважно в плаценті та шкірі [7, 13].

Недостатність 3β-HSD супроводжується порушенням синтезу всіх класів стероїдів у надниркових і статевих залозах. Надлишок дегідроепіандростерону має слабку андрогенну активність. Проте сумарна кількість андрогенів, особливо в осіб жіночої статі, надмірна. Це і лежить в основі внутрішньоутробної вірилізації дівчаток [28, 34].

Клінічна симптоматика. Уже в ранні терміни після народження виникають явища тяжкої надниркової недостатності, що виявляється ознаками втрати солі. В осіб обох статей зовнішні статеві органи морфологічно гермафродитної будови. У дівчаток переважають явища вірилізації зовнішніх геніталій, збільшений клітор без формування урогенітального синуса, низький зріст, полікістозні яєчники. У хлопчиків — явища недостатньої маскулінізації, гіпоспадія, крипторхізм, щілина мошонки, недорозвинені кавернозні тіла статевого члена.

В осіб із пізнім початком хвороби виявляється гірсутизм та первинна аменорея.

Діагностика. При класичній (сільтратній) формі діагностується гіперкаліємія, гіпонатріємія, гіпоглікемія, що наростають; рівні АКТГ, ЛГ, ФСГ у крові й активність реніну плазми, дельта-5-стероїдів значно підвищені (прегненолон, 17-гідроксипрегненолон, дегідроепіандростерон — більше ніж у 10 разів). Рівні кортизолу, альдостерону й тестостерону значно знижені. Добова екскреція 17-кетостероїдів і 17-оксикетостероїдів значно знижена. Дексаметазоновий тест не проводиться, позитивні проби з АКТГ і хоріогоніном.

УЗД надниркових залоз виявляє двобічну гіперплазію, а внутрішні геніталії розвинуті відповідно до генотипу, але гіпоплазовані.

При пізній (некласичній) формі майже всі лабораторні показники в нормі, лише помірно підвищені або знаходяться на верхній межі норми активність реніну плазми й концентрація ЛГ, ФСГ у крові; зниження рівня статевих стероїдів у крові; проба з АКТГ і хоріогоніном — позитивна.

АГС VI типу — недостатність цитохром-P450-оксидоредуктази

Виникає внаслідок гомозиготних або гетерозиготних мутацій у гені *POR* (MIM 124015), що кодує цитохром-P450-оксидоредуктазу, на хромосомі 7q11.23. Мутації у цьому гені також призводять до розвитку синдрому Ентлі — Бікслер (ABS1; MIM 201750).

Цитохром-P450-оксидоредуктаза — це флавопротеїд, що є донатором електронів усіх мікросомальних ферментів цитохрома P450, у том числі ферментів стероїдогенезу P450_{c17} (*CYP17A1*; MIM 609300), P450_{c21} (*CYP21A2*; MIM 613815), і *CYP51A1* (MIM 601637) [24].

Порушення кістково-хрящової системи: вузька грудна клітка, атрезія хоан, краніосиностоз,

брахіцефалія, широке перенісся тощо. Мають місце явища гіпокортицизму. У новонароджених дівчаток спостерігаються явища вірилізації зовнішніх статевих органів та прояви гіпогонадізму. У постнатальному періоді вірилізація не прогресує, проте трапляються прояви статевої дисфункції (аменорея та безплідність).

Діагностика. Лабораторно виявляють дефіцит глюко- та мінералокортикоїдів та підвищені рівні 17-гідроксипрогестерону, 17-гідроксипрегненолону, прогестерону, прегненолону, дезоксикортикостерону й кортикостерону.

АГС VII типу — ліпоїдна гіперплазія надниркових залоз унаслідок дефіциту білка STAR

Ліпоїдна уроджена гіперплазія кори надниркових залоз викликається гомозиготними або гетерозиготними мутаціями гена, що кодує регуляторний білок стероїдогенезу (*STAR*; MIM 600617) на хромосомі 8p11.23.

Білок *STAR* забезпечує транспорт холестеролу із зовнішньої на внутрішню мембрану мітохондрій клітин кори надниркових залоз і гонад. Шляхом відщеплення бічного ланцюга холестеролу здійснюється синтез усіх класів стероїдів у зазначених тканинах [3]. Другою причиною порушення синтезу гормонів є пошкодження клітин накопиченим холестеролом.

Ця форма є найтяжчим розладом біосинтезу стероїдних гормонів, спричинена дефектом перетворення холестерину в прегненолон, першим кроком стероїдогенезу в надниркових та статевих залозах. Усі хворі фенотипово жіночої статі з тяжким синдромом втрати солі [20].

Тільки 11 з 32 уперше описаних пацієнтів вижили в дитинстві, деякі з них при лікуванні дожили до зрілого віку [17, 21].

Ця форма АГС найчастіше трапляється серед японців, корейців, палестинців та арабів і практично не трапляється в представників інших національностей [14, 21].

Клінічна симптоматика. У перші дні життя виникає блювання, часте зригування, апатія, анорексія, відбувається втрата маси тіла. Унаслідок втрати солі виникають судоми, втрата свідомості, розвиток колаптоїдних кризів, які виникають раптово, мають різну тривалість і нерідко є причиною смерті. Прогноз несприятливий [32, 38].

При жіночому й чоловічому генотипі у цих хворих спостерігається тільки жіночий фенотип. У новонароджених хлопчиків зовнішні статеві органи сформовані за жіночим типом (несправжній чоловічий гермафродитизм). У всіх хворих виражена гіперпигментація шкіри.

Діагностика. Лабораторні ознаки тяжкої недостатності глюко- й мінералокортикоїдів (з гіперпигментацією шкіри, слизових оболонок і вкрай тяжким синдромом втрати солі) та статевих стероїдів при значному підвищенні рівня активності реніну плазми і АКТГ у крові.

Метою наведеного огляду було привернути увагу практичних ендокринологів до прогресивного й перспективного розвитку молекулярно-генетичної ендокринології в напрямку індивідуалізованої персоналізованої медицини.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Osinovskaya NS, Ivashchenko TE, Soboleva EL et al. Analysis of spectrum of mutational damages of 21-hydroxylase gene in patients with a congenital adrenal hyperplasia. *Russian Journal of Genetics*. 2000;36(8): 955-7.
2. Newsbaum RL, McInnes RR, Villard HV. *Meditsinskaia genetika [Medical genetics]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 624 p. (Russian).
3. Pankiv VI. *Insufficiency of mineralocorticoids: epidemiology, pathogenesis, diagnostics, treatment. Mezhdunarodnyi Nevrologicheskii Zhurnal*. 2012;3(49):102-108 (Russian).
4. Pishak VP, Myslytskyi VF, Tkachuk SS. *The inherited syndromes with bases of phenotypic diagnostics. Chernivtsi: Meduniversityet*, 2010; 608 s. (Ukrainian).
5. Vikhlieva EM. *Rukovodstvo po endokrinnoi ginekologii [Guidance on endocrine gynaecology]*. M.: Med. Inform. Agentstvo, 2006; 784 s. (Russian).
6. Chernushin SU, Livshyts LA. *Methodology of analysis of mutations of gene of CYP21A2 in patients with congenital adrenal hyperplasia. Biotechnologia Acta*. 2014;7(1):75-79 (Ukrainian).
7. Meimaridou E, Hughes CR, Kowalczyk J, Chan LF, Clark AJ, Metherell LA. *ACTH resistance: genes and mechanisms. Endocr Rev*. 2013;24:57-66. doi: 10.1159/000342504.
8. Harrington J, Peña AS, Gent R. *Adolescents with congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase deficiency have vascular dysfunction. Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76:837-842. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04309.x.
9. Völkl TM, Simm D, Dötsch J et al. *Altered 24-hour blood pressure profiles in children and adolescents with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4888-95. doi: 10.1210/jc.2006-1069. PMID: 17003094
10. Auchus RJ. *Steroid 17-hydroxylase and 17,20-lyase deficiencies, genetic and pharmacologic. J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;165:71-78. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.02.002.
11. Brett EM, Auchus RJ. *Genetic forms of adrenal insufficiency. Endocr Pract*. 2015;21(4):395-399. doi: 10.4158/EPI4503.RA.
12. Subbarayan A, Dattani MT, Peters CJ, Hindmarsh PS. *Cardiovascular risk factors in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80:471-477. doi:10.1111/cen.12265.
13. Sahakitrungruang T, Soccio RE, Lang-Muritano M et al. *Clinical, genetic, and functional characterization of four patients carrying partial loss-of-function mutations in the steroidogenic acute regulatory protein (StAR). J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7):3352-9. doi: 10.1210/jc.2010-0437.

14. Lekarev O, Mallet D, Yuen T. Congenital lipoid adrenal hyperplasia (a rare form of adrenal insufficiency and ambiguous genitalia) caused by a novel mutation of the steroidogenic acute regulatory protein gene. *Eur J Pediatr*. 2012;171:787-793.
15. Meimaridou E, Hughes C, Kowalczyk J et al. Familial glucocorticoid deficiency: new genes and mechanisms. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;371:195-200. doi: 10.1016/j.mce.2012.12.010
16. Gangahar A, Jyotsna VP, Chauhan V et al. Gender of rearing and psychosocial aspect in 46 XX congenital adrenal hyperplasia. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(6):870-7 doi: 10.4103/2230-8210.192922.
17. Hauffa B, Hiort O. P450 side-chain cleavage deficiency — a rare cause of congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Rev*. 2011;20:54-62. doi: 10.1159/000321215.
18. Krawczak M1, Ball EV, Fenton I, et al. Human gene mutation database — a biomedical information and research resource. *Hum Mutat*. 2000;15(1):45-51. doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(200001)15:1<45::AID-HUMU10>3.0.CO;2-T.
19. Wasniewska M, Balsamo A, Valenzise M et al. Increased large artery intima media thickness in adolescents with either classical or non-classical congenital adrenal hyperplasia. *J Endocrinol Invest*. 2013;36:12-15. doi: 10.3275/8194.
20. Kim CJ. Congenital lipoid adrenal hyperplasia. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;19(4):179-183. doi: 10.6065/apem.2014.19.4.179.
21. Kaur J, Casas L, Bose HS. Lipoid congenital adrenal hyperplasia due to STAR mutations in a Caucasian patient. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2016;2016:150119. doi: 10.1530/EDM-15-0119.
22. Aydin Z, Ozturk S, Gursu M. Male pseudohermaphroditism as a cause of secondary hypertension: a case report. *Endocrine*. 2010;38(1):100-103. doi: 10.1007/s12020-010-9357-x.
23. Marsh CA, Auchus RJ. Fertility in patients with genetic deficiencies of cytochrome P450c17 (CYP17A1): combined 17-hydroxylase/17,20-lyase deficiency and isolated 17,20-lyase deficiency. *Fertil Steril*. 2014;101(2):317-322. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.11.011.
24. Miller WL, Bose HS. Early steps in steroidogenesis: intracellular cholesterol trafficking. *J Lipid Res*. 2011;52(12):2111-2135. doi: 10.1194/jlr.R016675.
25. Miller WL, Tee MK. The post-translational regulation of 17,20 lyase activity. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;408(15):99-106. doi: 10.1016/j.mce.2014.09.010.
26. Miller WL. The syndrome of 17,20 lyase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):59-67. doi: 10.1210/jc.2011-2161.
27. Bose HS, Sato S, Aisenberg J. Mutations in the steroidogenic acute regulatory protein (StAR) in six patients with congenital lipoid adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(10):3636-9. doi: 10.1210/jcem.85.10.6896.
28. Lutfallah C, Wan W, Mason JI. Newly proposed hormonal criteria via genotypic proof for type II 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *J Clin Endocr Metab*. 2002;87:2611-22. doi: 10.1210/jcem.87.6.8615.
29. Osinovskaja N, Ivaschenko T, Soboleva E. CYP21-B-CYP21-P chimeric molecule as a possible cause of nonclassical form of congenital adrenal hyperplasia. *European human genetic conference*. Praga, 2005; 270 p.
30. Flück CE, Pandey AV, Huang N. P450 oxidoreductase deficiency — a new form of congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Dev*. 2008;13:67-81. doi: 10.1159/000134826. doi: 10.1159/000134826.
31. Sahakitrungruang T, Tee MK, Blackett PR, Miller WL. Partial defect in the cholesterol side-chain cleavage enzyme P450sc (CYP11A1) resembling nonclassical congenital lipoid adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(3):792-8. doi: 10.1210/jc.2010-1828.
32. Joshi R, Das D, Tamhankar P, Shaikh S. Phenotypic variability in congenital lipoid adrenal hyperplasia. *Indian Pediatr*. 2014;51(5):399-400.
33. Tsai SL, Green J, Metherell LA. Primary Adrenocortical Insufficiency Case Series: Genetic Etiologies More Common than Expected. *Horm Res Paediatr*. 2016;85(1):35-42. doi: 10.1159/000441843.
34. Mermejo LM, Elias LL, Marui S. Refining hormonal diagnosis of type II 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in patients with premature pubarche and hirsutism based on HS-D3B2 genotyping. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1287-93. doi: 10.1210/jc.2004-1552.
35. Kim CJ, Lin L, Huang N, et al. Severe combined adrenal and gonadal deficiency caused by novel mutations in the cholesterol side chain cleavage enzyme, P450sc. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):696-702. doi: 10.1210/jc.2007-2330.
36. Speiser PW. Congenital Adrenal Hyperplasia. *F1000Res*. 2015;20(4) (F1000 Faculty Rev):601. doi: 10.12688/f1000research.6543.1.
37. Haider S, Islam B, D'Atri V. Structure-phenotype correlations of human CYP21A2 mutations in congenital adrenal hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci*. 2013;110:2605-10. doi: 10.1073/pnas.1221133110.
38. Gomes LG, Huang N, Agrawal V. The common P450 oxidoreductase variant A503V is not a modifier gene for 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2913-2916. doi: 10.1210/jc.2008-0304.
39. Baquedano MS, Guercio G, Marino R. Unique dominant negative mutation in the N-terminal mitochondrial targeting sequence of StAR, causing a variant form of congenital lipoid adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:153-61.
40. Arlt W, Willis DS, Wild SH, United Kingdom Congenital Adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE). Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:5110-21. doi: 10.1210/jc.2010-0917.
41. Tee MK, Abramsohn M, Loewenthal N, et al. Varied clinical presentations of seven patients with mutations in CYP11A1 encoding the cholesterol side-chain cleavage enzyme, P450sc. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):713-20. doi: 10.1210/jc.2012-2828.
42. White PC. Congenital adrenal hyperplasia owing to 11β-hydroxylase deficiency. *Adv Exp Med Biol*. 2011;707:7-8. doi: 10.1007/978-1-4419-8002-1_2.
43. White PC. Steroid 11 beta-hydroxylase deficiency and related disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30(1):61-79. PMID: 11344939.

Пишак В.П.¹, Ризничук Н.А.²

¹Национальная академия педагогических наук Украины, г. Киев, Украина.

²Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

Адреногенитальный синдром: молекулярные механизмы развития

Резюме. На длинном, многоступенчатом пути биосинтеза стероидных гормонов от холестерина до кортизола, тестостерона и эстрадиола вследствие мутаций генов возникает недостаточность ферментов стероидогенеза в надпочечниках: холестерол-десмолазы, 3 β -гидрокси-стероиддегидрогеназы, 17 α -гидроксилазы, 21-гидроксилазы, а также ферментов стероидогенеза в семенниках: 17,20-десмолазы, 17 β -гидроксилазы, 17 β -гидроксилазы и др., формируется комплекс распространенных врожденных заболеваний гетерогенной группы с аутосомно-рецессивным наследованием — адреногенитальный синдром (АГС). Дефицит любого из указанных ферментов или транспортных белков приводит к частичной или полной потере их активности. Фенотипические проявления АГС достаточно полиморфны: явления гипокор-

тицизма; нарушения характера и темпов полового развития; двустороннее увеличение надпочечников; гиперкортикотропинемия, чувствительная к дексаметазону; олиго- или аменорея; ановуляторное бесплодие, невынашивание на ранних сроках беременности. Патогенетической составляющей указанных признаков является врожденное нарушение стероидогенеза, вызванное дефицитом 11 β -гидроксилазы и явлениями избытка андрогенов. При АГС различают фенотип и неклассические формы недостатка ферментов стероидогенеза. В основном оба варианта заболевания встречаются у лиц обоих полов и имеют различное течение — от легкой до тяжелой формы заболевания.

Ключевые слова: адреногенитальный синдром; диагностика; кора надпочечников; вирилизация

V.P. Pishak¹, M.O. Ryznychuk²

¹National Academy of Pedagogical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Higher State Education Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

Adrenogenital syndrome: molecular mechanisms of development

Abstract. On the long multistage pathway of biosynthesis of steroid hormones from cholesterol to cortisol, testosterone and estradiol, due to mutations in genes, there is the deficiency of steroidogenesis enzymes in the adrenal glands: cholesterol desmolase, 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase, 17 α -hydroxylase, 21-hydroxylase, and enzymes of steroidogenesis in the testis: 17,20-desmolase, 17 β -hydroxysteroid dehydroreductase and others, as well as a complex of widespread congenital diseases of heterogeneous group with autosomal recessive type of inheritance — adrenogenital syndrome (AGS). Deficiency of any of these enzymes or transport proteins leads to partial or complete loss of their activity. Phenotypic manifestations of AGS are quite polymorphic: phenomenon of hy-

podrenocorticism; violation of the nature and rates of sexual development; bilateral increasing of adrenal glands; hypercorticotropinemia sensitive to dexamethasone; oligo- or amenorrhea; anovulatory infertility, miscarriage in early pregnancy. Pathogenetic component of these signs is congenital disorder of steroidogenesis caused by 11 β -hydroxylase deficiency and symptoms of androgen excess. In AGS, there are distinguished a phenotype and nonclassical forms of steroidogenesis enzyme deficiency. In most cases, both types of diseases occur in persons of both sexes with different course — from mild to severe forms of the disease.

Keywords: adrenogenital syndrome; diagnosis; adrenal cortex; virilization