

ПЕДІАТРІЯ

УДК 616.43-053.2-039.42-056.7:005.745:061.1

DOI <https://doi.org/10.32782/umv-2025.1.5>

ДАЙДЖЕСТ 62 ЩОРІЧНОЇ ЗУСТРІЧІ ЄВРОПЕЙСЬКОГО ТОВАРИСТВА ДИТЯЧОЇ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ: ОРФАННІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Абатуров О.Є.

доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри педіатрії № 1 та медичної генетики
Дніпровський державний медичний університет
<http://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

Волосовець О.П.

доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України,
завідувач кафедри педіатрії № 2
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
<http://orcid.org/0000-0001-7246-0768>

Нікуліна А.О.

кандидат медичних наук, доцент,
представник ВУЛТ в Європейській спілці медичних спеціалістів (U.E.M.S.)
Мультидисциплінарного об'єднаного комітету з рідкісних та недіагностованих захворювань,
доцент кафедри педіатрії № 1 та медичної генетики
Дніпровський державний медичний університет
<http://orcid.org/0000-0002-8617-9341>

Єнговатова В.А.

експертка з дитячої ендокринології департаменту охорони здоров'я,
завідувачка відділення дитячої ендокринології
КНП «Міська клінічна лікарня № 6» ДМР, м. Дніпро

*Генетичні відкриття суттєво покращили наше розуміння механізмів, відповідальних за кластер рідкісних захворювань, асоційованих з ураженням ендокринної системи, і сприяли розробленню нових профілактичних і терапевтичних стратегій. Медичні інновації дедалі більше зосереджуються на наданні допомоги з урахуванням індивідуальних моделей генетичної схильності. Наприкінці 2024 року, 16–18 листопада, у Ліверпулі (Великобританія) відбулася 62-га щорічна зустріч Європейського товариства дитячої ендокринології. Одним з основних гасел цього заходу було впровадження менеджменту рідкісних захворювань, асоційованих із залученням ендокринної системи, у дію. ESPE 2024 була неперевершеною нагодою для спілкування та обміну безцінними знаннями із сотнями зацікавлених сторін у співтоваристві з вивчення рідкісних ендокринологічних захворювань. Особлива увага на пленарних лекціях цього заходу була присвячена геноміці рідкісних захворювань, на симпозіумах – висвітленню останньої інформації стосовно порушень процесів зростання, мінеральних розладів, перспективних методів лікування захворювань скелета, статевого розвитку, врученню премії Андерсена за дослідження місенс-мутації *FDX1*, наслідком якої є вроджена гіперплазія надниркових залоз з дефіцитом 11β -гідроксилази та стійкого до лікування вітаміном D кісткового рахіту, а також презентації опису нового розладу людини – низькорослості, що спричинена дефіцитом *QSOX2*, порушення моторики шлунково-кишкового тракту й імунної дисфункції.*

Ключові слова: рідкісні захворювання, орфанні захворювання, персоналізоване лікування, європейське товариство дитячої ендокринології.

Вступ. Продуктивна атмосфера зустрічі тридцяти двох педіатрів та ендокринологів із європейських країн та Ізраїлю, започаткована професором Андреа Прадером у дитячій лікарні в Цюриху в липні 1962 р., і досі продовжує поширювати дух обміну досвідом і пошуку спільного інтелектуального

підґрунтя, що й нині панує на щорічних зустрічах Європейського товариства дитячої ендокринології (European society of pediatric endocrinology (далі – ESPE)) [1]. Наприкінці 2024 р., 16–18 листопада, у Ліверпулі (Великобританія) відбулася 62-га щорічна зустріч ESPE. Одним з основних гасел цього заходу було впровадження менеджменту рідкісних захворювань у дію, асоційованих із залученням ендокринної системи.

Під орфанными, або рідкісними, захворюваннями (далі – РЗ) розуміють захворювання, які характеризуються тяжким, хронічним, прогресуючим перебігом і супроводжуються формуванням дегенеративних змін в організмі, зниженням якості та скороченням тривалості життя хворих, які реєструється, за визначенням ВООЗ, із частотою 1 : 2 000 осіб, що проживають у будь-якому регіоні світу [2–4]. У Європейському Союзі кількість осіб з орфанными захворюваннями становить 5% населення, в Україні – 6 679 хворих [5; 6].

Класична ендокринологія вивчає розлади, що пов'язані з дефіцитом/надлишком або резистентністю до гормонів, які секретуються ендокринними залозами. Пацієнти з рідкісними генетичними синдромами часто мають поєднання дефіциту гормонів із розладами інших органів і систем, особливо нервової системи – від синдрому дефіциту уваги та гіперактивності, аутизму чи епілепсії до суттєвої інтелектуальної недостатності.

Поширеність основних орфанных захворювань, асоційованих з ендокринною патологією, у світі та в Україні характеризується так: синдром Тернера (розповсюдженість 25–210 : 100 000 новонароджених дівчат, в Україні – 1 130 хворих), гіпофізарний нанізм (розповсюдженість 1 : 3 000–1 : 10 000 новонароджених дітей, в Україні – 331 хворий), уроджена гіперплазія кори наднирників (розповсюдженість 1 : 14 500 новонароджених дітей, в Україні – 253 хворих) [7].

Незважаючи на те, що загальна кількість пацієнтів із РЗ перевищує 300 мільйонів, кожне із цих захворювань, з погляду популяції, уражає лише невелику кількість осіб. Тому стандартна модель розроблення нових лікарських засобів часто виявляється не досить прибутковою для фармацевтичних компаній, щоб виробляти лікарські препарати для лікування лише декількох тисяч відомих РЗ [8].

Геноміка рідкісних захворювань

Генетичні відкриття суттєво покращили наше розуміння механізмів, відповідальних за кластер РЗ, асоційованих з ураженням ендокринної системи, і сприяли розробленню нових профілактичних і терапевтичних стратегій. Медичні інновації дедалі більше зосереджуються на наданні допомоги з урахуванням індивідуальних моделей генетичної схильності. Геномна революція за останні три десятиліття привела до значного прогресу в дослідженні РЗ, що відображено серйозними змінами у світовій глобальній політиці. Організація Об'єднаних Націй (далі – ООН) підкреслює важливість визнання РЗ і нещодавно ухвалила резолюцію щодо сприяння більшій інтеграції проблеми РЗ з порядком денним ООН, просуюючи зобов'язання ООН у досягненні цілі сталого розвитку до 2030 р.: «Нікого не залишити позаду». Уряди більшості країн світу розпочали запускати геномні проєкти у відповідних юрисдикціях, спрямовані на інтеграцію геномної медицини із загальною системою охорони здоров'я [9; 10].

Наявність окремих «червоних прапорців», які вказують на підвищену ймовірність генетичного генезу ендокринного захворювання, зараз визнається в таких сферах, як порушення фізичного розвитку, статевого дозрівання, метаболічні розлади, гіперінсулінізм. Спектр ендокринних генетичних розладів має 2 варіанти: менделівський і полігенний. Менделівські, або моногенні, захворювання спричиняються рідкісними варіантами одного гена, кожен із яких суттєво впливає на ризик захворювання. Полігенні захворювання спричинені комбінованим впливом кількох генетичних варіантів у поєднанні з факторами середовища та способу життя [11]. Традиційне генетичне тестування включає рутинний аналіз каріотипу або тести для окремих генів або хромосомних ділянок, як-от секвенування за Сенгером або флуоресцентна гібридизація *in situ*, є доцільнішим, якщо хвороба фенотипово та/або генетично однорідна. Деякі менделівські розлади демонструють однаковий фенотип через численні мутації в одному гені чи локусі, відомі як алельна гетерогенність. Інші проявляються як те саме захворювання в різних індивідуумів і є результатом мутацій у багатьох різних генах, відомих як гетерогенність локусів (синдроми Калмана та Нунана). Ідентифікація рідкісних моногенних причин ендокринних захворювань є надважливим завданням, що дозволяє: ідентифікувати молекулярний генез чинника та завершити діагностичне обстеження пацієнта; націлити клініциста на пошук інших коморбідних станів, щодо яких пацієнт має ризик і характеризується неоцінним значенням для генетичного консультування та таргетної терапії. Секвенування наступного покоління (Next-generation sequencing (далі – NGS)) можна застосовувати до фенотипово та генетично гетерогенних захворювань [12].

На жаль, у деяких країнах генетичне секвенування наступного покоління залишається переважно дослідницькою діяльністю, що залежить від грантів.

Опис рідкісних захворювань, асоційованих з порушенням фізичного розвитку

Особлива увага на симпозіумах ESPE-2024 була присвячена висвітленню інноваційних даних стосовно мінеральних розладів кісткової системи та перспективних методів лікування захворювань скелета.

Під час дискусійної сесії ESPE-2024 були наведені проблеми й переваги осіб із високорослістю. Конституційна високорослість, на загальну думку експертів ESPE-2024, зазвичай не вважається серйозною соматичною проблемою, після виключення специфічних медичних розладів, як-от, наприклад, гігантизм або синдром Клайнфельтера. У цій дискусійній сесії два доповідача навели аргументи за та проти режиму обмеження процесу зростання [13].

Синдром Клайнфельтера (KS, 47XXY) є найпоширенішою аномалією статевих хромосом у чоловіків (поширеність 1 : 667), з високим зростом як однією із ключових характеристик. Антон Хольмгрен і Аймон Ніклассон [14] проаналізували закономірності росту осіб із KS за допомогою створеної ними QEPS-моделі. QEPS-модель описує індивідуальне зростання від внутрішньоутробного життя до дорослого віку за допомогою чотирьох математичних функцій, як-от: квадратична функція (Q), що представляє основний безперервний ріст від раннього періоду внутрішньоутробного життя до дорослого віку; стоп-функція (S); експоненціальна функція (E); специфічна для раннього зростання, і специфічна функція статевого дозрівання (P).

Низький зріст – одна з найчастіших причин звернення до дитячого ендокринолога. Натепер існують узгоджені рекомендації, зосереджені на медичному обстеженні дітей, що народилися *малими для гестаційного віку* (small for gestational age (далі – SGA)); з *ідіопатичною низькорослістю* (idiopathic short stature (далі – ISS)), яку також називають низькорослістю без дефіциту GH; *ізольованим дефіцитом гормону росту* (isolated growth hormone deficiency (далі – IGHD)) чи *множинним дефіцитом гормонів гіпофіза* (multiple pituitary hormone deficiencies (далі – MPHD)). Ці рекомендації ґрунтуються на стандартному фізикальному обстеженні й аналізі лабораторних параметрів, які оцінюють вторинні органічні причини затримки росту, як-от ниркова дисфункція, кислотно-основні розлади, гіпотиреоз, целиакія або запальні захворювання. Також пропонується оцінка осі GH/IGF-1, вимірювання GH-залежних факторів, а саме інсуліноподібного фактору росту 1-го типу (insulin-like growth factor-1 (далі – IGF-1)) та білка, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту 3-го типу (insulin-like growth factor-binding protein 3 (далі – IGFBP-3)), або шляхом прямого вимірювання рівнів GH із використанням стандарту соматотропіну, IRP IS 98/574, ізоформи 22k rhGH після різноманітних фармакологічних стимулів, із призначенням статевих гормонів (sex steroid priming (далі – SexSP)) у препубертатних хлопців старше 11 років і у препубертатних дівчат старше 10 років із низьким прогнозом кінцевого зросту в межах -2 SD від середнього значення контрольної популяції, щоб запобігти непотрібному лікуванню GH дітей із конституціональною низькорослістю та затримкою ініціації пубертату [15]. Усі пацієнти, які потребують замісної терапії GH, мають попередньо отримати інформацію щодо потенційних несприятливих наслідків лікування – внутрішньочерепної гіпертензії, зміщення головки епіфіза стегнової кістки (slipped capital femoral epiphysis (далі – SCFE)) і прогресування сколіозу [16].

Генетичний внесок у процес зростання становить 80%, значною мірою зумовлюється комбінованим ефектом багатьох різних генів. Зважаючи на сучасний рівень знань, мета генетичного тестування низькорослості полягає у з'ясуванні моногенних причин завдяки виявленню рідкісних генетичних варіантів з високим рівнем пенетрантності й експресивності. Чинниками, що підвищують імовірність моногенної причини низького зросту, вважають такі: важкі форми (нанізм) GHD, MPHD, IGHD, SGA без наздоганяючого зростання, множинні вроджені аномалії або стигми дисембріогенезу, ознаки скелетної дисплазії, інтелектуальна недостатність, мікроцефалія.

Поява молекулярних досліджень для визначення можливих генетичних варіантів зробила величезний внесок у діагностику рідкісних ендокринних розладів. Наприклад, було виявлено численні однонуклеотидні генетичні варіанти на шляху сенсингу соматотропного гормону [17], множинних ендокринних неоплазій. Генетичне тестування відіграє деяку роль у поточному стандартному оцінюванні, яке проводять дитячі ендокринологи, з особливим внеском цього методу в діагностику синдрому Тернера та дефіциту гомеобоксу, що містить ген низького зросту *SHOX* (short stature homeobox-containing gene) або синдрому Рассела – Сільвера (Russell – Silver syndrome (далі – RSS)).

Під час симпозіуму робочої групи з менеджменту *синдрому Тернера* обговорювались деякі зміни в рекомендаціях із клінічної практики щодо алгоритму планування амбулаторного спостереження, діагностики та моніторингу супутніх захворювань у хворих на синдром Тернера (неінвазивне пренатальне тестування, оцінювання та лікування осіб з матеріалом Y-хромосоми, скринінг злоякісних новоутворень, оцінювання проблем зі слухом, толерантність до глюкози, лікувальна тактика за наявності аномальних маткових кровотеч). Також було зазначено, що рівень захворюваності та смертності у хворих

на TS помітно зріс у загальній популяції і характеризується досить пізнім за середнім віком терміном встановлення діагнозу. Синдром Тернера асоціюється із широким спектром клінічної стигматизації, як-от низький зріст, дисгенезія яєчників, затримка статевого дозрівання та безпліддя, вроджені вади розвитку, ендокринні розлади, зокрема низка аутоімунних станів і цукровий діабет 2-го типу, а також нейрокогнітивний дефіцит. Доведено, що саме материнська Xchr-моносомія передбачає вищу концентрацію глюкози, ніж батьківська Xchr-моносомія у відповідь на оральний прийом глюкози у 45,X осіб. Цей ефект прихований, якщо включити особин, які є мозаїчними, потенційно через присутність обох батьківських Xchrs у клітинній лінії, відмінній від 45,X [18]. Гіпергонадотропний гіпогонадізм, який спостерігається у більшості жінок із синдромом Тернера, окрім дефіциту естрогену та прогестерону, також супроводжується низьким рівнем тестостерону і в більшості випадків потребує гормональної саплементації. Для дівчаток із дисгенезією гонад, спричиненою синдромом Тернера, нині рекомендують починати терапію естрогенами у віці 11–12 років із використанням «натурального» 17- β -естрадіолу. Попередній аналіз ретроспективних даних відзначає, що незважаючи на те, що традиційно природний естрадіол був основним вибором для індукції статевого дозрівання, у більшості медичних центрів початок терапії було значно відкладено порівняно з поточними стандартами. Водночас емпіричні дані про віддалені наслідки замісної гормональної терапії (далі – ЗГТ) у жінок із TS обмежені, особливо щодо обґрунтованого вибору перорального чи трансдермального шляху введення, впливу на ендокринні, серцево-судинні наслідки та смертність [19].

Розлади, що проявляються внутрішньоутробною затримкою росту

Синдром Рассела – Сільвера характеризується внутрішньоутробною затримкою росту, яка зберігається постнатально – пропорційним низьким зростом, що супроводжується нормальною окружністю голови. Інші класичні ознаки включають клінодактилію п'ятого пальця, асиметрію тіла, яку часто відзначають як асиметрію довжини кінцівок, трикутну форму обличчя, короткий розмах рук, труднощі з вигодовуванням і опукле чоло. Діти з RSS мають підвищений ризик затримки розвитку. RSS є генетично гетерогенним станом, найпоширенішою етіологією якого є гіпометилування контрольної області імпринтингу на батьківському алелі хромосоми 11p15.5. Ця ділянка контролює метилування генів *IGF2* і *H19*, які беруть участь у регуляції внутрішньоутробного росту. Другою найпоширенішою причиною RSS є уніпарентна дисомія хромосоми 7 [20].

Подібно до RSS, пацієнти із *синдромом 3-М* мають SGA, важку постнатальну затримку росту, нормальну окружність голови з опуклим чолом і трикутну форму обличчя. Інші характерні риси включають м'ясистий кінчик носа, густі брови, довгий фільтр, великий рот і загострене підборіддя, хоча із часом ці риси обличчя стають більш витонченими. Інтелектуальний розвиток за синдрому 3-М не страждає. Рентгенологічні ознаки включають стрункі довгі кістки, високі тіла хребців, які стають скороченими, малі тазові кістки та широку грудну клітку з тонкими ребрами. У чоловіків із синдромом 3-М повідомлялося про підвищений рівень гонадотропінів, гіпоплазію яєчок і, можливо, знижену фертильність. Натепер мутації у трьох окремих генах були пов'язані з фенотипом синдрому 3-М: *CUL7*, *OBSL1* і *CCDC8*.

Зменшення розміру голови, мікроцефальний примордіальний нанізм становить групу розладів, що характеризуються суттєвою пре- та постнатальною затримкою росту. Ці розлади включають *мікроцефальний остеодиспластичний примордіальний нанізм* (microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism (далі – MOPD)) *типів I і II*, *синдром Мейєра – Горліна* та різні типи *синдрому Секкеля*. Клінічні фенотипи цих генетичних синдромів різняться за ступенем тяжкості затримки росту та мікроцефалії, а також за ступенем затримки нервового розвитку, але між синдромами може бути значне клінічне збігання. Синдром Секкеля класично характеризується значною затримкою інтелектуального розвитку, тоді як у більшості випадків MOPD II та синдрому Мейєра – Горліна він залишається незмінним [21].

Примітно, що дефекти IGF-1 та його рецептора IGF1R також можуть проявлятися SGA, прогресуючою недостатністю росту та мікроцефалією.

Розлади осі GH/IGF-1

GH відіграє вирішальну роль у зростанні людини, головним чином завдяки регулюванню секреції IGF-1. Генетичні розлади виявляються за всією віссю GH/IGF-1, починаючи від ізольованого GHD або MPHD, до первинного дефіциту IGF-1 завдяки делеції або мутації гена *IGF1*, резистентності до IGF-1, наявності GH-нейтралізуючих антитіл, мутаціями гена *STAT5b*.

Варто зазначити, що рецесивні та домінантні мутації гена, що спричиняє секрецію пептидного рецептора, який вивільняє гормон росту (growth-hormone-releasing peptide receptor (далі – GHSR)), природним лігандом якого є грелін, були описані в пацієнтів з IGHD [22]. Тоді як більшість спорадичних випадків MPHD усе ще не мають розпізнаного генного дефекту.

Найперша ідентифікована форма нечутливості до GH (insensitivity to GH (далі – GHI)) була описана Лароном зі співавторами майже 50 років тому, зрештою було встановлено, що вона є наслідком мутації гена рецептора GH (receptor GH (далі – GHR)). Натепер у всьому світі було зареєстровано приблизно 300 випадків дефектів GHR, причому найбільша окрема когорта з 99 осіб, одна третина всіх зареєстрованих випадків, походить від інбредної популяції в південному Еквадорі.

Цікаво зазначити, що Мелмед Шломо зі співавторами [23] продемонстрували внесок негіпофізарного гормону росту (non-pituitary growth hormone (далі – prGH)), що продукується в нетрансформованих клітинах товстої кишки людини та фібробластах, а також у тривимірних кишкових органах, у процес старіння організму через пошкодження ДНК та довели, що порушення передачі сигналів prGH може використовуватися в геріатрії.

Скелетні дисплазії

Існує понад 400 різних станів, перелічених у найновішій номенклатурі генетичних захворювань скелета, багато з яких супроводжуються низькорослістю. Ці стани зумовлені молекулярними дефектами в сотнях різних генів, а додаткові генетичні причини скелетної дисплазії виявляються швидкими темпами.

Ген *SHOX*, уперше описаний у 1997 р. І. Рао зі співавторами [24], вважається важливою причиною низького зросту. Ген *SHOX* розташований на псевдоаутосомній ділянці X-хромосоми і діє як активатор транскрипції. Дефекти *SHOX* призводять до широкого фенотипічного спектра: гомозиготні мутації втрати функції в *SHOX* спричиняють важку *мезомелічну дисплазію Лангера*, тоді як гетерозиготні дефекти можна знайти в пацієнтів із *дисхондростеозом Лері – Вейля* (Leri – Weill dyschondrosteosis (далі – LWD)) або ідіопатичною низькорослістю. LWD характеризується низьким зростом, мезомелією та класичною деформацією зап'ястка Маделунга.

Синдром Тернера зазвичай не класифікується як скелетна дисплазія, але в основі патогенезу лежить гаплонедостатність гена *SHOX*.

Ахондроплазія – найпоширеніша скелетна дисплазія з низькорослістю, яка вражає понад 300 000 людей або характеризується поширеністю 3,72–4,60 випадків на 100 000 пологів у всьому світі. Стан спричинений наявністю патогенного варіанту посилення функції в гені рецептора фактору росту фібробластів 3 (Fibroblast growth factor receptors 3 (далі – FGFR3)), що призводить до порушення ендохондральної осифікації [25]. Характерними рисами цього захворювання є непропорційно низький зріст (зріст у дорослої людини становить не більш ніж 124–132 см), короткі руки та ноги, велика голова з лобною деформацією та гіпоплазією середньої частини обличчя. З ахондроплазією пов'язана низка медичних ускладнень. Своєчасно не діагностований в ранньому віці стеноз потиличного отвору може спричинити здавлення шийного канатика, що призводить до серйозних неврологічних ускладнень і раптової смерті немовлят. Інші поширені ускладнення в дитинстві включають центральне й обструктивне апное уві сні, деформації ніг і хребта, ГРЗ, що рецидивують, верхніх дихальних шляхів, порушення слуху та затримку моторного розвитку [26]. Міжнародні узгоджені рекомендації радять довічне лікування та подальше спостереження хворих на ахондроплазію мультидисциплінарною групою, у якій педіатри та дитячі ендокринологи мають бути ключовими фахівцями. Рекомендації менеджменту щодо ахондроплазії зосереджені на симптоматичному лікуванні, терапевтичні варіанти збільшення довжини тіла обмежуються терапією GH та хірургічним подовженням кінцівок, що має високий ризик ускладнень. Нові варіанти медичного лікування Восоритидом стають доступними в усе більшій кількості країн Європи та світу. Восоритид – це рекомбінантний аналог натрійуретичного пептиду С-типу, який активує передачу сигналів рецепторів натрійуретичного пептиду В-типу, тим самим пригнічує передачу сигналів FGFR3, що приводить до збільшення ендохондральної осифікації [27].

Сенсинг фосфатів у фізіологічному стані та захворюваннях: синдроми резистентності до паратгормону

Карстен Вагнер [28] у своїй доповіді підкреслив, що неорганічний фосфат (Pi) є важливим мінералом, необхідним для формування кісткової тканини, клітинних мембран, енергетичного метаболізму, зберігання та передачі генетичної інформації, клітинних сигнальних подій або кислотно-лужної буферизації. Аліментарне надходження фосфату здійснюється різними способами, забезпечує наш організм різними його формами, починаючи від фітатів рослинного походження з низькою біодоступністю до білків тваринного походження та неорганічної фосфатної солі з високою та дуже високою біодоступністю відповідно. Оскільки всмоктування біодоступного фосфату в кишечнику є мало-регульованим процесом, ендокринні механізми та ниркова екскреція мають вирішальне значення для підтримки фосфатного балансу для запобігання станам дефіциту або надлишку фосфату. Запуск ендокринних сигналів і адаптація нирок до споживання фосфатів з їжею потребують механізмів для визначення клітинного та системного вмісту фосфатів. Декілька молекул беруть участь у сприйнятті

внутрішньо- та позаклітинного фосфату, зокрема й рецептор, що сприймає кальцій, транспортери фосфату та внутрішньоклітинні кінази, IP6. Клінічна значущість цих систем ілюструється вродженими або набутими захворюваннями, які порушують ендокринний або нирковий контроль.

Псевдогіпопаратиреоз – синдром, який пов'язаний з резистентністю до паратгормону (parathyroid hormone (далі – PTH)), на думку експертів, зумовлений дефектом у сигнальному шляху PTH1R/Gsa/cAMP. Дефектний сигнальний шлях позначається як «інактивуючий PTH/PTHrP розлад», або iPPSD. iPPSD розглядається як група P3, які мають спільні клінічні ознаки, як-от резистентність органів-мішеней до PTH та/або PTHrP, що імітує гіпопаратиреоз із гіпокальціємією та гіперфосфатемією, наявністю ектопічних кальцинатів шкіри та/або брахідактилії з поширеністю 0,79 : 100 000 осіб [29].

Натепер визначено шість підтипів iPPSD. Підтип iPPSD1 зумовлюється мутацією з інактивацією рецептора PTH (дисплазія Ейкена – Бломстранда); iPPSD2 – інактивувальними мутаціями в гені *GNAS*, що кодує α -субодиницю стимулювального G-білка – Gsa (колишні PHP1A, PHP1C і PPHP); iPPSD3 – втратою метилювання в *GNAS* DMR (PHP1B); iPPSD4 – мутаціями *PRKAR1A*; iPPSD5 – мутаціями *PDE4D*; iPPSD6 – мутаціями *PDE3A* (аутосомно-домінантна гіпертензія із брахідактилією). Останніми роками такі фенотипічні особливості, як важкий закріп, ознаки бронхіальної астми, краніосиностозу або апное сну, були пов'язані з iPPSD, таким чином розширювали розуміння ролі зазначеного сигнального шляху в різних біологічних процесах.

Псевдогіпопаратиреоз типу 1A (PHP1A), або спадкова остеодистрофія Олбрайта (Albright hereditary osteodystrophy (далі – АНО)) – це симптомокомплекс, який пов'язується з резистентністю до PTH, характеризується брахідактилією, підшкірними кальцинатами, круглим обличчям, низькорослістю і кремезною статуєю. Відповідно до основного генетичного дефекту в деяких пацієнтів спостерігалось порушення інгібування агрегації тромбоцитів. Раніше АНО класифікували відповідно до наявності або відсутності відповіді на екзогенний PTH *in vivo* та вимірюванням активності білка Gsa у мембранах периферичних еритроцитів *in vitro*, але натепер ця історична класифікація не дозволяє диференціювати пацієнтів з різними клінічними та молекулярними ознаками [30].

Підвищення рівня PTH або TSH у немовлят з неясними симптомами або станами має спонукати до обстеження на наявність розладів спектра iPPSD. За відсутності надійних предикторів для окремих курсів PHP1A поглиблений клінічний скринінг можливих проявів поза класичним спектром є виправданим навіть у дитинстві.

Нещодавні дослідження демонструють ключову роль, яку відіграють соматичні стовбурові клітини (далі – СК) кісток – скелетні СК у розвитку та зростанні скелета, підкреслюють складну роль лінії скелетних клітин, представляють оновлену модель СК за типом матриці. Незначні зміни в компартменті скелетних СК, уведені генетично або епігенетично, можуть посилюватися в їхніх похідних, що призводить до аберацій скелетних структур і функцій. Представлена концепція полягає в тому, що скелетні СК не є монолітною групою клітин з однорідною ідентичністю, а являють собою дуже гетерогенну групу зі специфічними для кожного конкретного регіону функціями та джерелом клітинного походження. Усі відділи скелета, які, як відомо, відіграють важливу роль у рості та розвитку, включно з ростовою пластинкою, перихондрієм, окістям, ендостом, строюмою кісткового мозку, підтримують власні популяції стовбурових клітин. Нещодавні передові аналізи, зокрема й дослідження СК *ex vivo* з уточненими маркерами клітинної поверхні, підходи до одноклітинної OMICS і, що найважливіше, дослідження відстеження лінії з високоспецифічними маркерами клітинного типу *in vivo*, усі вони підтверджують оновлену концепцію. Яскравим прикладом є зона спокою пластини росту, де міститься популяція СК, що експресують PTHrP. Ці PTHrP⁺ стовбурові клітини забезпечують проліферацію хондроцитів шляхом асиметричних поділів, які можуть піддаватися гіпертрофії та трансформації в остеобласти та стромальні клітини. Іншим прикладом є СК Fgfr3⁺ в ендостальному просторі, які швидко забезпечують остеобластами кістки, що осифікуються. Важливо, що ці СК можуть набувати пухлиногенних властивостей після мутацій ключових генів-рушіїв.

Опис рідкісних захворювань, асоційованих із порушенням статевих розв'язків

Репродуктивна вісь складається з гіпоталамуса, гіпофіза та статевих залоз. Хоча всі його компоненти утворюються в ембріональному періоді, вона починає бути активною лише після народження, спочатку під час мініпубертатного періоду. Діяльність відновлюється в період статевих дозрівання, що знаменує початок репродуктивної здатності. Гіпоталамічний гонадотропін-рилізінг-гормон (GnRH) відіграє центральну регуляторну роль, оскільки він контролює виробництво та секрецію двох гонадотропінів: лютеїнізуючого (далі – LHb) і фолікулостимулюючого (далі – FSHb) гормонів. LHb і FSHb діють на статеві залози, регулюють продукцію статевих стероїдів і гамет. Гонадні стероїди здійснюють важливий зворотний зв'язок як на рівні гіпоталамуса, так і на рівні гіпофіза. Гонадотрофи, що секретують LHb і FSHb, спочатку виникають в ембріональному гіпофізі. Вони є одними з перших типів

ендокринних клітин, які фіксують, на 12,5 дрс у вентральній частині гіпофіза, характеризуються підвищенням рівня глікопротеїну α , субодиниці, спільної для LHb, FSHb і TSH (тиреотропного гормону). Субодиниці LHb і FSHb експресуються лише за 16,5 дрс у миші, що вважається справжньою датою початку їх синтезу. Постнатально гонадотропні гормони впливають на периферичні залози каудально. Було показано, що гіпофіз містить популяцію СК. Хоча вони, здається, не відіграють значної ролі під час фізіологічного обміну в дорослій залозі, але за допомогою нового, ефективного і більш фізіологічного інструменту відстеження лінії Sox2 rtTA, що залежить від доксицикліну, було показано, що постнатальні СК гіпофіза переважно активують гонадотропний синтез під час періоду, що охоплює мініпубертат, в обох статей. Ці гонадотропи проникають у периферичні статеві залози. Відкриття подвійного походження гонадотропних гормонів може допомогти зрозуміти аспекти їх регуляції і механізми захворювань, що впливають на статеве дозрівання [31].

Нейрони гонадотропін-рилізінг-гормону (GnRH) ембріонально виникають у носовій плакоді та мігрують до гіпоталамуса, де вони вивільняють GnRH для контролю репродукції. Порушення розвитку або функції нейронів GnRH призводить до дефіциту GnRH, який часто пов'язаний із порушенням розвитком нервової системи та неврологічними синдромами, включаючи епілепсію, атаксію, інтелектуальну недостатність і глухоту. Окрім того, дослідження на основі нозологічного реєстру показало кореляцію між затримкою статевого дозрівання та розладами нервового розвитку. Примітно, що половина випадків дефіциту GnRH все ще є ідіопатичними, і відкриття нових генетичних детермінант може бути приховано за появою дефіциту GnRH із важкими симптомами за складних захворювань. Додаткові дослідницькі підходи можуть бути корисними для ідентифікації нових генів, залучених до патогенезу синдромних форм дефіциту GnRH. По-перше, шляхом поєднання транскриптомічного аналізу первинних та іморталізованих нейронів GnRH із даними секвенування екзомів пацієнтів із дефіцитом GnRH та виявленням нонсенс-варіантів в асоційованому з аутизмом гені нейролігіну 3 (Neurologin 3 (далі – NLGN3)) у пацієнтів із дефіцитом GnRH і аутизмом. По-друге, було показано, що експресія NLGN3 вища в нейронах GnRH на пізніх стадіях розвитку, а надмірна експресія NLGN3 дикого типу в безсмертних нейронах GnRH сприяє подовженню нейритів, тоді як мутовані форми NLGN3 зберігаються в цитоплазмі, запобігають нейритогенезу. Також було досліджено існування генетичної взаємодії гена гепарансульфату 6-O сульфотрансферази 2 (heparan sulfate 6-O sulfotransferase (далі – HS6ST2)), пов'язаної з розладом нейророзвитку, зі своїм паралогом HS6ST1, відомим геном дефіциту GnRH. Було показано збагачення Hs6st1 і Hs6st2 в нюховій плакоді в мишей із комбінованими делеціями *Hs6st1/Hs6st2*, які мали порушення міграції нейронів GnRH через аберрантні носові аксони та меншу кількість нейронів GnRH загалом. Миші з комбінованими делеціями *Hs6st1/Hs6st2* демонстрували підвищену швидкість апоптозу нейронів GnRH і дефектне зв'язування сигналу про виживання VEGF. Загалом було підкреслено, поєднання експресії генів і даних секвенування екзомів разом із моделями *in vitro* та *in vivo* є надійним підходом до ідентифікації нових генів – кандидатів дефіциту GnRH, включаючи *NLGN3* і *HS6ST2*, які вже доведено залучені до розвитку неврологічних синдромів і представляють зв'язок між порушеннями репродуктивної функції та розладами нервової системи [32].

На думку експертів, широка доступність відносно недорогого генетичного скринінгу, який швидко розвивається, секвенування цілого екзома (whole exome sequencing (далі – WES)) змінила діагностику в разі порушень статевого дозрівання (disorders of sex development (далі – DSD)). WES дозволяє виявляти багато нових генетичних причин DSD (наприклад, мутацій ZFPM2, NR2F2, ZNRF3), деякі з них були б неможливі за використання класичних підходів до визначення генів-кандидатів (наприклад, *DHX37* або *SART3*) [33]. Однак, незважаючи на ці досягнення, патогенні варіанти в кожному гені виникають лише в порівняно невеликій кількості осіб (наприклад, DMRT1, PBX1, ZNRF3). Отже, кількість генів, що спричиняють DSD, продовжує збільшуватися без пропорційного збільшення загальної діагностичної ефективності. Приблизно 50% усіх дітей із DSD досі не мають генетично підтвердженого діагнозу. Навіть якщо встановлено генетичний діагноз, значну варіабельність клінічних проявів не можна легко пояснити. Секвенування цілого екзома в 919 хворих із DSD надало можливість установити генетичну етіологію у 36,8% з когорти з каріотипом 46,XY, тоді як загальний результат генетичної діагностики становив 24,9% у когорті з каріотипом 46,XX. У загальній когорті хворих на DSD 67% причинно-наслідкових варіантів були новими (про них не повідомлялось у науковій літературі та в публічних базах даних). Дивно, але лише 4,3% осіб із DSD та каріотипом 46,XY (9,9% синдромних випадків і 2% несиндромних випадків) продемонстрували ознаки або дигенної, або олігогенної етіології. Отже, значна варіабельність клінічних проявів аутосомно-домінантних форм DSD може модулюватися експресією алелів дикого типу патогенних варіантів. Значна частка непояснених випадків DSD може бути пов'язана з варіантами регуляторних елементів генів, необхідних для розвитку гонад. Щоб перевірити цю гіпотезу, було проведено секвенування повного генома індивідумів із нез'ясовним DSD

та каріотипом 46,XY, скорельовано некодуючу варіацію з обширними даними OMICS стосовно регуляції генів під час формування статевих залоз людини. Було ідентифіковано унікальні одонуклеотидні заміни висококонсервативних залишків у SF-1/NR5A1-зв'язувальному енхансерному елементі, розташованому приблизно на 5 кб вище за ген *SRY*. Фенотипова презентація варіює від жінок із дисгенезією гонад 46,XY до чоловіків з атиповими зовнішніми статевими органами. Видалення цього гемізиготного енхансерного елементу *SRY* шляхом редагування геному в новій клітинній моделі *in vitro*, що повторює утворення клітин Сертолі людини, привело до значного та змінного зниження експресії *SRY*. Оскільки варіанти, що спричиняють захворювання, в енхансерах нині рідкісні, геномний аналіз випадків DSD пропонує парадигму для розуміння механізмів регуляції генів у ключовому процесі розвитку, а також визначення нових геномних локусів, що спричиняють DSD [34].

Дослідження пацієнтів із гіпогонадотропним гіпогонадизмом виявили гени, кодовані білки яких є важливими для розвитку нейронів GnRH та/або стимуляції секреції GnRH для ініціювання початку статевого дозрівання.

Нейропептиди, кіспептин і нейрокінін В, що виробляються в нейронах гіпоталамуса, вище за регуляторною віссю за нейрони GnRH, були ідентифіковані як ключові активатори пульсуючої секреції GnRH. Однак механізми стримування секреції GnRH у дитинстві для запобігання передчасній активації гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі залишалися невизначеними.

Синдром Калмана – ізольований дефіцит GnRH, характеризується відсутністю статевого дозрівання, аносмією та втратою слуху. ЗГТ тестостероном залишається стандартним методом вибору для пацієнтів чоловічої статі з гіпогонадотропним гіпогонадизмом, але все ще існують розбіжності у віці ініціації лікування та схемі лікування. Терапія гонадотропними гормонами, а саме хоріонічним гонадотропіном (далі – ChG), FSHb/ChG або навіть GnRH, може запропонувати переваги молодим пацієнтам чоловічої статі. По-перше, є можливість досягти більш фізіологічного або природного статевого дозрівання, зокрема щодо росту яєчок. Це може допомогти у вирішенні проблем зі сприйманням власного тіла та впевненістю в собі в пацієнтів у критичний момент їхнього соціального розвитку. По-друге, існує можливість збільшення шансів на фертильність у майбутньому, особливо якщо використовувалось попереднє лікування FSHb. Потрібні подальші дослідження, щоб оцінити довгострокові переваги терапії гонадотропінами в молодших пацієнтів як із погляду результатів фертильності, так і щодо якості життя пацієнтів [35].

Урсула Кайзер [36] ідентифікувала мутації втрати функції в білку 3 безіменного пальця Makorin (Makorin ring finger protein 3 (далі – MKRN3)), який зараз визнано найпоширенішою генетичною причиною центрального передчасного статевого дозрівання, зазначила, що цей білок є інгібітором початку статевого дозрівання. Відповідно до цієї інгібуючої ролі, Mkrn3 дуже експресується в гіпоталамусі миші з помітним зниженням до початку статевого дозрівання. Представлено нещодавнє уявлення про механізми дії Mkrn3 для регулювання термінів статевого дозрівання, за допомогою досліджень на мишах *in vivo* та досліджень на клітинних моделях *in vitro*.

Центральне передчасне статеве дозрівання (Central precocious puberty (далі – CPP)) визначається передчасним розвитком вторинних статевих ознак унаслідок ранньої реактивації пульсуючої секреції гіпоталамічного гонадотропін-рилізінг-гормону (GnRH). Характерно, що загальна частота CPP значно вища в дівчат, ніж у хлопчиків. Мутації втрати функції у двох материнських імпринтованих генах (*MKRN3* і *DLK1*) були ідентифіковані як найпоширеніші причини сімейних випадків CPP, що вказує на важливу роль метилювання ДНК серед механізмів, що лежать в основі періоду статевого дозрівання. Обидва гени розташовані у критичних областях синдромів порушення нейророзвитку, які можуть бути пов'язані із CPP (*MKRN3* – у локусі хромосоми 15q11-q13, асоційованому із синдромом Прадера – Віллі, *DLK1* – у локусі хромосоми 14q32.2, асоційованому із синдромом Темпла). Було продемонстровано X-зчеплену форму CPP, пов'язану з рідкісними варіантами метил-СрG-зв'язуючого білка 2 (Methyl-CpG-binding protein 2 (далі – MECP2)), ключового компонента механізму метилювання ДНК людини, чия інактивація раніше асоціювали із синдромом Ретта [38]. Білок MECP2 належить до сімейства метилзв'язуючих доменів, які в ссавців є посередниками метилювання ДНК, основного епігенетичного механізму, який відбувається переважно в контексті динуклеотидів СрG. Відомі функції MECP2 включають репресію або активацію транскрипції генів і регуляцію структури хроматину, відіграють роль в епігенетичній регуляції експресії цільового гена [39].

Було ідентифіковано сім дівчат (із шести неспоріднених сімей) із CPP, які несуть чотири рідкісні гетерозиготні варіанти MECP2 (p.Arg97Cys, p. Ser176Arg, p.Ala6_Ala8dup і c.*36_*37insT). У жодної із цих дівчат із варіантами CPP та MECP2 не виявлено класичного синдрому Ретта. Дівчата, ідентифіковані з рідкісними гетерозиготними варіантами MECP2, мали спорадичну форму CPP. Ця клінічна форма відповідає ідентифікації варіантів *de novo*, яка вважається вагомим доказом патогенності.

Такі випадки можна вважати синдромальними формами CPP, отже, вони є частиною спектра розладів нейророзвитку, пов'язаних із МЕСР2. Було продемонстровано, що Меср2 дуже експресується у ключових областях гіпоталамуса, відповідальних за функцію GnRH у самок мишей, і спільно локалізований із GnRH у більшості нейронів GnRH у цих регіонах. Дослідження генетичних причин виявило, що діти із CPP мають сімейну форму або поєднані з декількома фенотипами (синдромальну форму), особливо з аномаліями розвитку нервової системи [40].

Інновації у фармакотерапії вродженої гіперплазії кори надниркових залоз

Уроджена гіперплазія кори надниркових залоз (Congenital adrenal hyperplasia (далі – САН)) – це група аутосомно-рецесивних захворювань, що впливають на біосинтез кортизолу. Знижена активність ферменту, необхідного для вироблення кортизолу, призводить до хронічної надмірної стимуляції кори надниркових залоз і накопичення попередників проксимальніше заблокованого ферментативного етапу. Найбільш поширеним типом уродженої гіперплазії надниркових залоз є дефіцит стероїдної 21-гидроксилази (21-OHD) через мутації гена *CYP21A2* [41].

Декілька досліджень підкреслили неоптимальний стан здоров'я та надання допомоги в дорослих із САН, які були пов'язані з важкими супутніми захворюваннями з дебютом у відносно молодому віці. Початок і прогресування проблем і їхній взаємозв'язок із клінічним лікуванням залишаються неясними. Однак надзвичайно важливим є запобігання та зменшення супутніх захворювань з раннього дитячого віку. Клінічні практичні рекомендації щодо лікування САН існують понад 20 років. Проте суттєві відмінності в підході до хворого на САН все ж спостерігаються. Це стосується всіх аспектів лікування, навіть включає лікування глюкокортикоїдами та мінералокортикоїдами, а також дебати, що тривають, стосовно контролю та моніторингу цієї терапії. Незважаючи на значну варіативність догляду за пацієнтами, довгострокові наслідки різних підходів ніколи систематично не порівнювалися. Окрім того, поточні дослідження, що повідомляють дані про стан здоров'я хворих на САН, мають значний ризик упередженості відбору, зокрема, коли повідомляються результати великих когортних обстежень з одного медичного центру. Загальна ситуація з наданням допомоги в окремих країнах і на міжнародному рівні залишається незрозумілою. Сприйняття проблеми САН клініцистами, що надають послуги, а також сприйняття пацієнтів, батьків, здається, дещо різниться, що свідчить про необхідність подальшого розвитку послуг відповідно до потреб пацієнтів. Постійний збір і аналіз даних, а також оцінювання ефективності надання послуг і контрольне оцінювання клінічної практики, імовірно, покращать загальний менеджмент САН. Це має стати обов'язковим нарізним каменем надання послуг, подібно до інших станів, як-от цукровий діабет 1-го типу, де подібний підхід привів до значного покращення надання допомоги [42].

У 1950-х рр. Лоусон Вілкінс і його колеги описали кортизонову терапію класичної вродженої гіперплазії кори надниркових залоз, спричиненої дефіцитом 21-OHD. Л. Вілкінс також підкреслював, що кортизол, похідний від кортизону, буде мати негативний зворотний вплив на вісь гіпоталамус – гіпофіз – надниркові залози та зниження андрогенів, синтезованих у надниркових залозах. Протягом десятиліть після комерційної доступності глюкокортикоїдів діти з дефіцитом 21-OHD доживали до дорослого віку; однак нині очевидні віддалені ускладнення хвороби та її лікування. Лікування дітей і дорослих із дефіцитом 21-OHD полягає у важкому підтриманні балансу між надлишком андрогенів і дефіцитом глюкокортикоїдів, для покращення результатів, на думку Річарда Окуса [43], потрібні нові підходи. Циркадна доставка гідрокортизону покращує контроль над захворюванням, порівняно зі звичайним прийомом гідрокортизону, але із часом призводить до зниження експозиції глюкокортикоїдів. Терапія, що зберігає ендогенний синтез глюкокортикоїдів, пропонує потенціал для стратегії блокування та заміни з фізіологічним замісним дозуванням кортизолу. Інгібітор P450 17A1 абіратерону ацетат безпосередньо блокує синтез андрогенів, але через накопичення прогестерону. Антагоністи рецептора кортикотропін-релізінг-фактору типу 1 (CRF1) Кринецерфонт і Тілдацерфонт продемонстрували ефективність у пригніченні АКТН і біомаркерів надниркових залоз у фазі 2 клінічних досліджень. У фазі 3 клінічних досліджень дітей і дорослих з дефіцитом 21-OHD Кринецерфонт був помітно кращим за плацебо щодо зниження рівня андростендіону, що дозволило знизити дозу глюкокортикоїдів. Антагоніст рецепторів меланокортину 2-го типу (Melanocortin receptor type 2 antagonist (далі – MC2R)), Агумельнант показує прогресивні результати на початку фази 2 клінічних випробувань, тоді як дослідження впливу антитіл проти АКТН перебуває на фазі 1 клінічних випробувань. Також вивчається генна терапія з вектором AAV5 (BBP-631). Ці сучасні підходи до заміщення кортизолу та пригнічення синтезу андрогенів у надниркових залозах мають спростити лікування, покращити контроль над захворюванням і пом'якшити віддалені наслідки дефіциту 21-OHD та хронічного нефізіологічного впливу глюкокортикоїдів [44].

Первинна хронічна недостатність надниркових залоз (Primary adrenal insufficiency (далі – PAI)) є потенційно небезпечним для життя станом, зумовленим браком секреції гормонів кори надниркових

залоз через порушення функціонування осі гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, який зазвичай потребує термінової діагностики та лікування. Тоді як автоімунна надниркова недостатність (хвороба Аддісона) та інші деструктивні причини є поширеними в підлітковому та дорослому віці, рідкісні генетичні форми PAI частіше спостерігаються в дитинстві. Окрім уродженої гіперплазії надниркових залоз, інші причини раннього початку PAI включають умови органогенезу (гіпоплазія надниркових залоз), стани резистентності до АКТГ, окислювальний стрес/метаболічні причини та моногенні автоімунні дисфункції, а також інфекційно-деструктивні фактори (наприклад, кровотеча). Нині відомо про понад 20 різних генетичних станів із різноманітними (аутосомно-домінантним *de novo*, аутосомно-рецесивним, Х-зчепленим, імпринтованим) типами успадкування. Підходи до лікування можуть різнитися залежно від основної причини. Отже, постановка конкретного генетичного діагнозу може мати важливі наслідки для дитини та її родини. Останніми роками в кількох спільних дослідженнях використовувалися підходи секвенування наступного покоління, WES для дослідження генетичної основи, частота діагностики зазвичай коливається від 75–85% і навіть більшої кількості випадків, якщо включити класичну САН.

Водночас спостерігається пренатальний вплив безрецептурних протигрибкових препаратів на фетальний стероїдогенез, пов'язаний зі стійкими ефектами в дітей [45]. Механізм дії полягає в інгібуванні CYP51, який є важливим для синтезу цінного компонента клітинної стінки (ергостеролу), однак азоли пригнічують активність ферменту CYP у більш загальному плані. У когорті людей вплив протигрибкових препаратів на ранньому етапі внутрішньоутробного життя був пов'язаний зі зниженими циркулюючими рівнями кількох стероїдних гормонів у дітей віком 3 місяці. Ефекти були більш глибокими у хлопчиків. Розрахункова маса тіла плоду у 3-му триместрі, а також маса тіла при народженні також були знижені в чоловіків, які зазнали впливу. Причинно-наслідковий ефект був підтверджений аналогічними ефектами в експериментальних моделях. Отже, «уведення в оману через ознаки» дуже малоймовірне. Аналізи транскриптомів, а також епігенетичні аналізи припускають наявність генів-кандидатів, що спричиняють спостережувані ефекти.

Відзначення досліджень з особливим науковим внеском премією імені Геннінга Андерсена

Відбулося урочисте вручення премії Андерсена за дослідження місенс-мутації *FDX1*, яка спричиняє вроджену гіперплазію надниркових залоз із дефіцитом 11 β -гідроксилази та стійкого до лікування вітаміном D кісткового рахіту, а також презентацію опису нового розладу людини, спричиненого дефіцитом *QSOX2*. Лауреатами премії імені Геннінга Андерсена стали Жанот Клеман, Лукас Сесілі, Маллет Дельфін, Демдум Мохаммед, Мартінес Антуан, Плоттон Інґрід, Рейно Рейчел, Ріґо Шанталь, Сільве Кароліна, Валь П'єр, Руше-Булез Флоренс, які довели, що серед первинної надниркової недостатності генетичного походження більшість випадків мають уроджену гіперплазію надниркових залоз (САН), спричинену дефіцитом 21-гідроксилази або, рідше, 11 β -гідроксилази (11-OHD), але 5% не мають чітко доведеної генетичної причини. Шлях стероїдогенезу надниркових залоз включає три етапи мітохондріального окиснення на основі цитохрому P450 (CYP11A1, CYP11B1 та CYP11B2). Їхні ферментативні властивості залежать від партнерства з перенесенням електронів із залізо-сірковим білком адрендоксиназом (далі – FDX1). Очікується, що пошкодження, пов'язані із втратою функції FDX1, будуть множинними, усі описані моделі інактивації *in vivo* вважаються летальними. Ми вперше представляємо дві кровноспоріднені родини з очевидним 11-OHD та кістковим рахітом через мутацію *FDX1* [46].

Наступна група дослідників (Махарадж Авінааш, Ішіда Міхо, Анна Рибак, Елфекі Рім, Ендрюс Афія, Ліам Макгафін, Вівіан Хва, Хелен Сторр) презентувала опис нового генетичного синдрому – низькорослості, що спричинена дефіцитом *QSOX2*, низьким рівнем IGF-1, атопічною екземою, труднощами з годуванням, порушенням моторики шлунково-кишкового тракту й імунною дисфункцією [47], а також продемонстрували пряму взаємодію між *QSOX2* і *STAT5B* за допомогою аналізів комплементування NanoBit. Біоінформаційний аналіз довів, що ця взаємодія відбувалася через структурний домен сульфгідрилоксидази *QSOX2*, який був порушений для всіх варіантів. Усі варіанти призводять до стійкого GH-стимульованого фосфорилювання тирозину *STAT5B*. За послаблення ядерної транслокації *STAT5B* спостерігається зниження транскрипційної активності *STAT5B*. Інтригує те, що міцно індуковане GH-фосфорилювання *STAT5B* корелювало з реорганізацією комплексів окисного фосфорилювання та зниженим потенціалом мітохондріальної мембрани в дермальних фібробластах, отриманих пацієнтом. Автори довели, що *QSOX2*, розташований на ядерній мембрані, діє як «сторож» для регулювання імпорту p-*STAT5B* і є критичним для цілісності мітохондрій.

Висновки. ESPE 2024 була неперевершеною нагодою для спілкування та обміну безцінними знаннями із сотнями зацікавлених сторін у співтоваристві з вивчення рідкісних ендокринологічних захворювань. ESPE стало європейською колицею педіатричної ендокринології та орієнтиром для клініцистів, які шукають контактів для отримання клінічної консультації та досвіду навчання.

Загалом, ESPE розробило чотири основні ролі. По-перше, це освітній форум, який надає можливості для представлення нових даних і огляду клінічного досвіду в галузі спеціальності та розвитку міжнародних шкіл з педіатричних ендокринологічних захворювань. По-друге, були розроблені стипендії, які в основному фінансуються фармацевтичними компаніями, що дозволяє слухачам подорожувати за кордон і проводити час в установах, що приймають, для досліджень, наставництва та досвіду клінічної практики в культурі та середовищі, відмінному від їхнього. По-третє, ESPE стимулювало дослідницькі проекти, які є переважно міжнародними та спільними. По-четверте, воно створило власну привітну атмосферу для делегатів, сприяло колегіальному обміну, який створив контакти, співпрацю, дискусію та дружбу між його членами. Передусім ESPE є орієнтиром для географічно різноманітної групи як відомих, так і початківців педіатричних ендокринологів і суміжних професіоналів.

Конфлікт інтересів: автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Oberfield S.E., Rogol A.D., Miller W.L. A brief history of the Pediatric Endocrine Society (PES). *Horm Res Paediatr.* 2022. № 95 (6). P. 510–4. DOI: 10.1159/000526439.
2. Про внесення змін до основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань : Закон України від 15.04.2014 р. № 1213–VII. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1213-18#Text>.
3. Про внесення змін до Переліку референтних центрів з питань рідкісних (орфанних) захворювань : наказ МОЗ України від 21.05.2024 р. № 864. URL: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-21052024--864-pro-vnesennja-zmin-do-pereliku-referentnih-centriv-z-pitan-ridkisnih-orfannih-zahvorjuvan>.
4. Korf B.R. Recognizing those who deal with rare disease every day. *Am J Hum Genet.* 2021. № 108 (2). P. 213. DOI: 10.1016/j.ajhg.2021.01.005.
5. Антипкін Ю.Г., Волосовець О.П. Забруднення повітря та стан здоров'я дитячого населення України. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics.* 2020. № 3 (83). P. 31–39. DOI: 10.15574/PP.2020.83.31.
6. Про затвердження переліку рідкісних (орфанних) захворювань : наказ МОЗ України від 27.10.2014 р. № 778. URL: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20141027_0778.html.
7. Savage M.O., Donaldson M.D.C., Davies J.H., Storr H.L. Key Stages in the Development and Establishment of Paediatric Endocrinology: A Template for Future Progress. *Horm Res Paediatr.* 2024. № 97 (1). P. 22–27. DOI: 10.1159/000530841.
8. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Європейська конференція з рідкісних захворювань та орфанних препаратів 2022: місія можлива. *Українські медичні вісті.* 2023. Т. 15. № 1 (94). P. 5–9. DOI: 10.32782/umv-2023.1.1.
9. Nguengang Wakap S., Lambert D.M., Olry A., et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet.* 2020. № 28 (2). P. 165–173. DOI: 10.1038/s41431-019-0508-0.
10. Chung C.C.Y., Hong Kong Genome Project, Chu A.T.W., Chung B.H.Y. Rare disease emerging as a global public health priority. *Front Public Health.* 2022. № 10. P. 1028545. DOI: 10.3389/fpubh.2022.1028545.
11. Nikulina A. Significance of single-nucleotide variants of anorexigenic hormone genes in childhood obesity. *Medicni perspektivi.* 2024. № 29 (1). P. 108–114. DOI: 10.26641/2307-0404.2024.1.300508.
12. Kim J.H., Choi J.H. Applications of genomic research in pediatric endocrine diseases. *Clin Exp Paediatr.* 2023 Dec. № 66 (12). P. 520–530. DOI: 10.3345/cep.2022.00948.
13. Säwendahl L., Witchel S. Controversy: Should we restrict height in tall stature? *ESPE Abstracts.* 2024. 98 CON1. DOI: 10.1159/000541189.
14. Holmgren A., Niklasson A., Gelerander L. Analysis of growth patterns in Klinefelter syndrome using the QEPS growth model. *ESPE Abstracts.* 2024. 98 RFC 5.4. DOI: 10.1159/000541189.
15. Yuen K.C.J., Biller B.M.K., Radovick S., et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology guidelines for management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care. *Endocr Pract.* 2019. № 25 (11). P. 1191–1232. DOI: 10.4158/GL-2019-0405.
16. Grimberg A. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopath and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Hormone Research in Paediatr.* 2016. № 86. P. 361–397. DOI: 10.1159/000452150.
17. Savage M.O., Storr H.L. The balanced assessment of growth disorders using clinical, endocrinological and genetic approaches. *Ann Paediatr. Endocrinol Metab.* 2021. № 26 (4). P. 218–26. DOI: 10.6065/apem.2142208.104.
18. Pinnaro C.T., Zimmerman B.I., Ryckman K.K., et al. The Influence of X Chromosome Parent-of-Origin on Glycemia in Individuals with Turner Syndrome. *Horm Res Paediatr.* Published online November 18, 2024. DOI: 10.1159/000542677.

19. Dowlut-McElroy T., Kanakatti Shankar R. Hormone Replacement Therapy after Pubertal Induction in Adolescents and Young Adults with Turner Syndrome: A Survey Study. *Horm Res Paediatr.* 2024. № 97 (1). P. 62–69. DOI: 10.1159/000530724.
20. Toni L., Plachy L., Dusatkova P., et al. The Genetic Landscape of Children Born Small for Gestational Age with Persistent Short Stature. *Horm Res Paediatr.* 2024. № 97 (1). P. 40–52. DOI: 10.1159/000530521.
21. Bober M.B., Khan N., Kaplan J., et al. Majewski osteodysplastic primordial dwarfism type II (MOPD II): expanding the vascular phenotype. *Am J Med Genet A.* 2010. № 152-A (4). P. 960–965. DOI: 10.1002/ajmg.a.33252.
22. Pan X., Gao Y., Guan K., Chen J., et al. Ghrelin/GHSR System in Depressive Disorder: Pathologic Roles and Therapeutic Implications. *Curr Issues Mol Biol.* 2024. № 46 (7). P. 7324–7338. DOI: 10.3390/cimb46070434.
23. Melmed Ch. Impact of GH on DNA Damage. ESPE Abstracts (2024) 98 PL1 ; Chesnokova V., Zonis S., Apostolou A., et al. Local non-pituitary growth hormone is induced with aging and facilitates epithelial damage. *Cell Rep.* 2021. № 37 (11). P. 110068. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.110068.
24. Rao E., Weiss B., Fukami M., et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet.* 1997. № 16. P. 54–63.
25. Raimann A., Stepien N., Azizi A.A., et al. Accelerated Linear Growth during Erdafitinib Treatment: An FGFR-Related, but Growth Factor and Sex Steroid-Independent Mechanism? *Horm Res Paediatr.* Published online July 31, 2024. DOI: 10.1159/000540485.
26. Colares Neto G.P., Alves C.A.D. Desmistifying skeletal dysplasias: a practical approach for the pediatric endocrinologist. *Horm Res Paediatr.* Published online February 2, 2024. DOI: 10.1159/000536564.
27. Savarirayan R., Hoover-Fong J., Ozono K., et al. International consensus guidelines on the implementation and monitoring of vosoritide therapy in individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol.* 2025. DOI: 10.1038/s41574-024-01074-9.
28. Wagner C.A. The basics of phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant.* 2024. № 39 (2). P. 190–201. DOI: 10.1093/ndt/gfad188.
29. Munteanu M., Resch E., Bildheim V., et al. The Endocrine Chameleon: Expanding the phenotype of Pseudohypoparathyroidism 1A in infancy. *Horm Res Paediatr.* Published online January 10, 2025. DOI: 10.1159/000543167.
30. Seven Menevse T., Iwasaki Y., Yavas Abali Z., et al. Venous Thrombosis in a Pseudohypoparathyroidism Patient with a Novel GNAS Frameshift Mutation and Complete Resolution of Vascular Calcifications with Acetazolamide Treatment. *Horm Res Paediatr.* 2024. № 97 (4). P. 404–415. DOI: 10.1159/000534456.
31. Rizzoti K. Early postnatal pituitary stem cells mostly generate gonadotrophs. *ESPE Abstracts.* 2024. 98. S. 6.2. DOI: 10.1159/000541189.
32. Oleari R., Lettieri A., Amoroso F., et al. Studying the genetic interplay between GnRH deficiency and associated neurocognitive disorders by combining in silico, in vitro and in vivo tools. *ESPE Abstracts.* 2024. 98. S. 12.3. DOI: 10.1159/000541189.
33. Kolesinska Z., Kupinski S., Zakrzewska M., et al. Face processing patterns in individuals with gender incongruence or differences of sex development: an eye-tracking study. *ESPE Abstracts.* 2024. 98. P. 1–284. DOI: 10.1159/000541189.
34. Zerrin O., Busra D., Çiğdem Y.K., et al. SRY-positive 45, X male with monoorchism and hypospadias. *ESPE Abstracts.* 2023. 97. P. 2–180. *Horm Res Paediatr.* 2024. № 97. Suppl 3. P. 495. DOI: 10.1159/000541189.
35. Alexander E.C., Faruqi D., Farquhar R., et al. Gonadotropins for pubertal induction in males with hypogonadotropic hypogonadism: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2024 Jan 3. № 190 (1). P. 1–11. DOI: 10.1093/ejendo/lvad166.
36. Kaiser U. MKRN3 and the initiation of puberty. *ESPE Abstracts.* 2024. 98. PL. 5. DOI: 10.1159/000541189.
37. Roberts S.A., Kaiser U.B. Genetics in endocrinology: Genetic etiologies of central precocious puberty and the role of imprinted genes. *Eur J Endocrinol.* 2020. № 183 (4). R107 – R117. DOI:10.1530/EJE-20-0103.
38. Collins B.E., Neul J.L. Rett Syndrome and MECP2 Duplication Syndrome: Disorders of MeCP2 Dosage. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2022. № 18. P. 2813–2835. DOI: 10.2147/NDT.S371483.
39. Latronico A.C. Neurodevelopmental syndromes associated with central precocious puberty. *ESPE Abstracts.* 2024. № 98. S. 12.2. DOI: 10.1530/EJE-20-0103.
40. Piovesan M., Baracho Macena L., de Lima Jorge A., et al. Genetic Investigation of Regulatory Regions of MKRN3 and DLK1 Genes in Children with Central Precocious Puberty. *Horm Res Paediatr.* Published online December 20, 2024. DOI: 10.1159/000543155.
41. Claahsen-van der Grinten H.L., Speiser P.W., Ahmed S.F., et al. Congenital Adrenal Hyperplasia-Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management. *Endocr Rev.* 2022. № 43 (1). P. 91–159. DOI: 10.1210/endrev/bnab016.
42. Krone N. Lessons from CAH service evaluation and real-world data. *ESPE Abstracts.* 2024. № 98. S. 5.3. DOI: 10.1530/EJE-20-0103.
43. Auchus R.J., Sturgeon J., Lin V.H. Crinecerfont in Adult Congenital Adrenal Hyperplasia. Reply. *N Engl J Med.* 2024. № 391 (16). P. 1557–1558. DOI: 10.1056/NEJMc2411263.

44. Argente J., Dunkel L., Kaiser U.B., et al. Molecular basis of normal and pathological puberty: from basic mechanisms to clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023. № 11 (3). P. 203–216. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00339-4.
45. Frederiksen H., Johannsen T.H., Andersen S.E., et al. Sex- and age-specific reference intervals of 16 steroid metabolites quantified simultaneously by LC-MS/MS in sera from 2458 healthy subjects aged 0 to 77 years. *Clin Chim Acta.* 2024. № 562. P. 119852. DOI: 10.1016/j.cca.2024.119852.
46. Janot C., Lucas C., Mallet D. Biallelic missense FDX1 mutation causes congenital adrenal hyperplasia with 11 β -hydroxylase deficiency and vitamin D-resistant bone rickets. *ESPE Abstracts.* 2024. № 98. HA1. DOI: 10.1530/EJE-20-0103.
47. Maharaj A., Ishida M., Rybak A., et al. Novel human disorder: QSOX2 deficiency-induced growth restriction, gastrointestinal dysmotility and immune dysfunction highlights a new mechanism of disease. *ESPE Abstracts.* 2024. № 98. HA2. DOI: 10.1530/EJE-20-0103.

DIGEST OF THE 62 ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN SOCIETY OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY: ORPHAN DISEASES

AbaturOV O.Ye.

Dnipro State Medical University

Volosovets O.P.

Bogomolets National Medical University

Nikulina A.O.

Dnipro State Medical University

Yenhovatova V.A.

Municipal Non-Profit Enterprise “City Clinical Hospital № 6” of the Dnipro City Council, Dnipro

Genetic discoveries have significantly improved our understanding of the mechanisms responsible for a cluster of rare diseases associated with endocrine disruption and have contributed to the development of new preventive and therapeutic strategies. Medical innovation is increasingly focusing on providing care based on individual patterns of genetic predisposition. At the end of 2024, the 62nd Annual Meeting of the European Society of Pediatric Endocrinology was held in Liverpool, UK, from 16 to 18 November. One of the main slogans of the event was to put the management of rare diseases associated with endocrine disruption into action. ESPE 2024 was an unparalleled opportunity to network and share invaluable knowledge with hundreds of stakeholders in the rare endocrine disease community. Special attention at the plenary lectures of this event was devoted to the genomics of rare diseases, at the symposia – to highlighting the latest information on growth disorders, mineral disorders, promising methods of treating skeletal diseases, sexual development, the presentation of the Andersen Award for research on the FDX1 missense mutation, which causes congenital adrenal hyperplasia with 11 β -hydroxylase deficiency and vitamin D-resistant bone rickets, as well as the presentation of a description of a new human disorder – short stature caused by QSOX2 deficiency, impaired gastrointestinal motility, and immune dysfunction.

Key words: rare diseases, orphan diseases, personalized treatment, European Society of Pediatric Endocrinology.