

Гиперальдостеронизм у детей и подростков

В. В. Смирнов, Л. И. Бикбаева

Часть 2. *Начало статьи читайте в № 3, 2019 г.*

Псевдоальдостеронизм

Псевдоальдостеронизм — группа патологических заболеваний, при которых проявления синдрома гиперальдостеронизма связаны не с избытком самого альдостерона, а с повышением количества других минералокортикоидов или с дефектом минералокортикоидных рецепторов. В эту группу включены также тубулопатии, при которых гиперальдостеронизм скорее вторичный.

Псевдоальдостеронизм типа I при болезни Иценко—Кушинга (БИК) связан с усиленным образованием АКТГ и стимуляцией синтеза всех гормонов коры надпочечников, в том числе с избыточным образованием в пучковой зоне ДОК и кортикостерона.

Минералокортицизм при БИК обычно сравнительно легкий относительно тяжести водно-электролитных нарушений и АГ, но редко, при большой кортикотропине, развивается резко выраженная гипертензия с нейромышечными и почечными нарушениями.

Дополнительным патогенетическим фактором псевдоальдостеронизма при БИК служит усиленное связывание кортизола с МКР. Известно также выраженное анаболическое влияние глюкокортикоидов на печень, в результате чего усиливаются синтез и секреция ангиотензиногена, а значит, образование АГ-II. Последний повышает АД и стимулирует секрецию альдостерона.

Таким образом, в патогенезе синдрома минералокортицизма при кушингоидном синдроме имеются черты и гипоренинемического (первичного), и гиперренинемического, то есть вторичного альдостеронизма [10].

Псевдоальдостеронизм типа II имеет двойной патогенез. Во-первых, это дефицит венадпочечниковых ферментов (11 β -

гидроксистероид-дегидрогеназы или 5 β -стероид-редуктазы), которые осуществляют метаболизм гидрокортизона соответственно в почках и крови. Во-вторых, снижение чувствительности глюкокортикоидных рецепторов либо повышение аффинности МКР. Возможен ятрогенный дефект этих ферментов в связи с назначением препаратов лакрицы.

При недостаточности 11 β -гидроксистероид-дегидрогеназы (11 β -ГСД) возрастает интратенальная концентрация кортизола, который обладает довольно высокой аффинностью к МКР. При этом уровень в крови альдостерона и других минералокортикоидов остается нормальным, в связи с чем синдром получил название «неопределяемый альдостеронизм».

Существует врожденная и приобретенная форма данной патологии. Врожденная форма является аутосомно-рецессивным дефектом гена, локализованного в хромосоме 16q22, который кодирует фермент 11 β -ГСД. Приобретенная форма связана с блокадой данного фермента глицирризиновой кислотой, которая содержится в карбенексоне (репарат, применяемый при асептических воспалениях слизистой рта) и лакрице (солодка).

Альдостерон и кортизол имеют одинаковую активность по отношению к МКР, находящемуся в дистальных канальцах почек. Однако в норме кортизол не оказывает действия на этот рецептор, так как рядом с ним находится фермент 11 β -гидроксистероид-дегидрогеназа, который превращает кортизол в неактивный кортизон. При нарушении функции этого фермента кортизол начинает проявлять минералокортикоидную активность в организме, что приводит к возникновению симптомов, сходных с гиперальдостеронизмом. Вследствие замедления выведения кортизола из сыворотки крови, содержание АКТГ снижено, поэтому симптомов гиперкортицизма не наблюдается [20].

Заболевание обычно проявляется в детском возрасте замедлением роста и развития, тяжелой АГ, гипокалиемией, полиурией, полидипсией. Смертность при данной патологии высокая — до 19%, что является результатом злокачественного течения АГ, которая может привести к нарушению мозгового кровообращения или сердечной недостаточности.

Возможна острая гипокалиемия и, в некоторых случаях, почечная недостаточность вследствие нефрокальциноза. Характерно, что практически все диуретики быстро вызывают у этих больных тяжелую гипокалиемию. Напротив, Верошпирон купирует данный синдром.

Диагностика заболевания основывается на определении отношения кортизона к кортизолу в сыворотке крови или

их метаболитов тетрагидрокортизона и тетрагидрокоризола в моче. Оба соотношения при данной патологии значительно снижены. Другой способ — инфузия 11- $^{[3]H}$ кортизола с последующим определением $3H_2O$ в моче. При синдроме мнимого избытка минералокортикоидов продукция 3H_2O значительно ниже, чем в норме. Также выявляют наличие мутантного гена.

В лечении рекомендуется диета с ограничением поваренной соли и назначение блокаторов натриевых каналов дистальных отделов почек (триамтерена или амилорида), что уменьшает гиперволемию и снижает АД [12].

Псевдоальдостеронизм III (тубулопатии) — генетически обусловленные синдромы, при которых имеется или дефект МКР, или нарушение транспорта различных анионов и катионов в дистальных канальцах и собирательных трубочках нефрона [21].

Синдром Барттера — аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное дефектом реабсорбции натрия и хлоридов в толстом восходящем колоне петли Генле, для которого характерно развитие гипокалиемии, гипохлоремии, метаболического алкалоза и гиперренинемического гиперальдостеронизма. Встречается с частотой 1,2 случая на 1 000 000 человек [22].

Основное нарушение при синдроме Барттера — снижение реабсорбции хлорида в толстом восходящем колоне петли Генле. Снижение реабсорбции хлоридов и, соответственно, натрия в петле Генле увеличивает поступление натрия в дистальный отдел нефрона и усиливает натрий-калиевый обмен в этом отделе. В результате увеличивается секреция калия в дистальном извитом канальце. Возникающая гипокалиемия стимулирует образование простагландина E2 почечными клетками и простагландина I2 эндотелиальными клетками.

Длительная стимуляция секреции ренина этими простагландинами приводит к гиперплазии юкстагломерулярного аппарата. Развивается гиперренинемия и повышается уровень ангиотензина II в крови. Однако стимулирующее действие ангиотензина II на кору надпочечников нивелируется гипокалиемией, поэтому уровень альдостерона при синдроме Барттера повышается умеренно. Вазопрессорному эффекту избытка ангиотензина II противодействует высокий уровень простагландина I2, в результате АД остается нормальным.

Для данного заболевания характерно постоянное снижение объема циркулирующей крови, что в сочетании со снижением количества электролитов в плазме стимулирует юкстагломерулярный аппарат почек. В свою очередь, высокое содержание ренина и альдостерона формирует вторичный альдостеронизм. Для этого синдрома характерны недоношенность, отечность, низкая масса тела при рождении, полиурия, полидипсия, мышечная гипотония, судороги.

В настоящее время при синдроме Барттера выявлено пять типов генетических мутаций.

Тип 1 — мутация гена *NKCC2* (локус SLC12A1, хромосома 15q21.1), первичный дефект натрий/калий-хлоридного котранспортера (Na-K-2CL) толстого восходящего колена петли Генле (OMIM 601678). Потеря натрия при данном типе заболевания ведет к снижению внутрисосудистого объема, активации продукции ренина и альдостерона, повышению фракционной экскреции калия с последующей гипокалиемией и метаболическим алкалозом.

Тип 2 — мутация гена *ROMK* (локус KCNJ1, хромосома 11q24.3), нарушение функции канала ROMK (АТФ-чувствительный ректифицирующий калиевый канал) толстого восходящего колена петли Генле. Нарушение функции канала ROMK препятствует возвращению реабсорбированного калия в просвет толстого восходящего колена петли Генле, что снижает функцию $Na^+K^+2Cl^-$ -котранспортера (OMIM 241200). При неонатальном варианте синдрома Барттера развивается гиперкальциурия и нефрокальциноз.

Тип 3 — мутация гена *CLCNKB* (1p36.13), дефект структуры канала CLC-Kb (почечно-специфичный хлоридный канал) толстого восходящего колена петли Генле. Является наиболее распространенной формой (OMIM 607364). Сопровождается нарушением транспорта хлоридов через базолатеральную мембрану обратно в циркуляцию, что ведет к гиповолемии и последующей активации РААС с развитием гипокалиемического метаболического алкалоза. Нефрокальциноз отсутствует.

Тип 4 — мутация гена *BSND* (1p32.3), нарушение структуры мембрано-связанной субъединицы хлоридных каналов ClC-K (ClC-Ka, ClC-Kb). Помимо симптомов, характерных для псевдоальдостеронизма, дефект данного гена вызывает сенсоневральную глухоту (OMIM 602522).

Тип 5 — вызван мутациями (CLCNKA) с активацией кальцийчувствительных рецепторов (CaSR). Клинически схож с типом 1, но умеренно выражен.

В целом заболевание может проявиться в неонатальном периоде. Для подтверждения диагноза следует проводить генетические исследования.

Однако синдром Барттера может быть ятрогенным, когда нарушение функции канальцев обусловлено токсической нефропатией при лечении гентамицином, или связанным с длительным применением тиазидных и петлевых

диуретиков [8].

Синдром Гительмана (OMIM 263800) — семейная гипокалиемическая гипомagneмизия, сольтеряющая тубулопатия, характеризующаяся гипокальциурией и вторичным альдостеронизмом, который приводит к метаболическому алкалозу.

Для заболевания характерен аутосомно-рецессивный тип передачи. Причина синдрома — мутация гена в локусе SLC12A3 на хромосоме 16q13. Ген кодирует тиазид-чувствительный Na^+/Cl^- -котранспортер (NCCT) в дистальных извитых канальцах. Дефект канала приводит к снижению транспорта ионов в дистальных извитых канальцах с последующим развитием гиповолемии и стимуляцией РААС. В течение длительного времени заболевание может протекать бессимптомно, лишь изредка наблюдаются эпизоды лихорадки, рвоты, болей в животе, мышечной слабости, тетании.

Синдром Гительмана является гипокальциурическим вариантом синдрома Барттера. Мутация вызывает задержку натрия с компенсаторным повышением экскреции калия, магния по механизму, указанному ранее. Гипернатриемия, гипокалиемия, гипомagneмизия и метаболический алкалоз формируют классическую картину гиперальдостеронизма, однако сам уровень альдостерона не повышается.

Синдром Лиддля — редкое аутосомно-доминантное заболевание, развивающееся в результате нарушения нормального функционирования эпителиального натриевого канала. Мутации генов *SCNN1B*, *SCNN1G* (локус 16p12.2) приводят к нарушению структуры β - и γ -субъединиц амилорид-чувствительных эпителиальных натриевых каналов (ENaC), связующих канальцев и главных клеток кортикальных собирательных трубочек [24].

Это вызывает увеличение объема циркулирующей крови, повышение реабсорбции натрия в почечных канальцах, алкалоз со сниженным содержанием калия. Избыток натрия в плазме и гиперволемиа ведут к АГ, что подавляет секрецию ренина и альдостерона.

Клинически синдром Лиддля проявляется с первых лет жизни гипертонией, гипокалиемией и алкалозом, хотя ранее считалось, что это болезнь взрослого населения. Симптоматика сходна с гиперальдостеронизмом, однако уровень АРП и альдостерона понижен по механизму обратной связи. Со временем развивается хроническая болезнь почек.

Диагностика заболевания основывается на наличии тяжелой АГ, биохимических показателях (упорной гипокалиемии, гипернатриемии), в суточной моче калиурия и снижение экскреции натрия, никтурия, в крови низкий уровень ренина и альдостерона. Всем больным следует проводить генетические исследования.

Для постановки диагноза рекомендуется исследование кислотно-щелочного состава крови (рН крови, стандартный бикарбонат — HCO_3^- , ВЕ), проведение биохимического анализа крови (определение уровня калия, натрия, хлоридов, креатинина, АРП и уровень альдостерона плазмы).

Единственный эффективный способ лечения — применение препаратов, снижающих проницаемость клеточных мембран дистальных отделов почечных канальцев для ионов натрия (триамтерен или амилорид), которые нормализуют АД и метаболические нарушения. При формировании хронической болезни почек проводится их пересадка [25].

Синдром Геллера (мутация МКР) — заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, вызванное мутацией в участке кодирования информации о МКР, связывающих стероиды. Рецептор становится постоянно активным с сохранением возможности дополнительной стимуляции альдостероном. В результате развивается АГ, начинающаяся до двадцатилетнего возраста. МКР приобретает способность активироваться под действием прогестерона (в норме прогестерон связывается с рецептором, но не активирует его). В результате это заболевание может проявиться резким повышением давления во время беременности, когда уровень прогестерона увеличивается в сотни раз. Также следует заметить, что при данной патологии блокатор минералокортикоидных рецепторов — спиронолактон, наоборот, стимулирует МКР [26].

Синдром Гордона — редкое заболевание, наследуемое аутосомно-доминантно и проявляющееся избыточной активацией тиазид-чувствительного Na^+/Cl^- -котранспортера (NCCT), а также других ион-транспортирующих каналов [20].

Развитие заболевания связано с мутацией в одном из двух генов: PRKWNK1 (12p13) и PRKWNK4 (17p). Повышение активности канала приводит к задержке натрия, воды и, как следствие, к АГ, гиперкалиемии и ацидозу. При этом заболевании наблюдается снижение активности ренина плазмы и концентрации альдостерона в крови.

Особенностью данного синдрома является повышенная чувствительность к тиазидным диуретикам (у пациента с АГ тиазиды снижают систолическое и диастолическое давление на 13 и 10 мм рт. ст. соответственно, а у больных синдромом Гордона на 55 и 25 мм рт. ст. соответственно) [25].

Врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН)

Этиология ВГКН связана с экспрессией аномальных генов, кодирующих недостаточность ферментов биосинтеза кортикостероидов, что сопровождается дефицитом одних, но компенсаторным избытком других гормонов и двухсторонней гиперплазией коры надпочечников. Гипертоническая форма ВГКН встречается при дефиците 11 β -гидроксилазы и дефиците 17 α -гидроксилазы [27].

Дефицит 11 β -гидроксилазы является следствием мутации CYP11B1-гена. Это митохондриальный фермент, превращающий 11-дезоксикортизол в кортизол и 11-дезоксикортикостерон в кортикостерон. Недостаточность данного фермента ведет к снижению концентрации указанных гормонов в крови. Следствием снижения уровня кортизола является стимуляция синтеза АКТГ, что вызывает развитие внутриутробной гиперплазии обоих надпочечников [12].

В результате происходит изменение синтеза стероидных гормонов, синтезирующихся без участия 11 β -гидроксилазы: 11-ДОК, дегидроэпиандростерон, андростендион. 11-дезоксикортикостерон и его метаболиты обладают минералокортикоидной активностью. Их повышение вызывает задержку натрия, воды в организме. При этом активность РААС снижается по типу обратной связи.

Гипернатриемия, гиперволемика приводят к повышению АД. Однако АД редко выявляется до 3–4 лет в связи с редким измерением этого показателя. При наличии стойкого повышения АД у больных развиваются признаки, характерные для гипертонической болезни с поражением органов-мишеней: расширение границ сердца, изменение сосудов глазного дна, поражение почек. Повышение АД не всегда соответствует уровню увеличения 11-ДОК. В некоторых случаях АД у этих больных выявляется в старшем или подростковом возрасте (неклассическая форма). В этих случаях дефект гена CYP11B1 негрубый.

Недостаточность 11 β -гидроксилазы приводит к выраженной гиперандрогении, формирующейся еще внутриутробно. К моменту рождения наружные гениталии девочек имеют бисексуальное строение: клитор гипертрофирован, половые губы могут напоминать мошонку. У мальчиков при рождении наружные гениталии соответствуют полу ребенка, может быть умеренно увеличен половой член. После рождения быстро прогрессирует преждевременное половое и физическое развитие.

Диагноз устанавливают с помощью измерения базального и стимулированного АКТГ, уровня 11-дезоксикортизола, 11-ДОК и андрогенов. При 11 β -гидроксилазной недостаточности уровень 11-дезоксикортизола повышен в 10–40 раз, а базальный уровень 11-дезоксикортикостерона повышен в 10–15 раз. Уровни АКТГ, 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП), являющихся общим субстратом в процессе биосинтеза кортизола и минералокортикоидов, высокие. Содержание альдостерона и активность ренина плазмы часто снижены, может наблюдаться гипокалиемия. Обязательна визуализация надпочечников УЗИ, КТ, МРТ, с помощью которых выявляют их гиперплазию [28].

Основным методом терапии 11 β -гидроксилазного дефицита является назначение глюкокортикоидов, которые подавляют выработку АКТГ. Адекватно подобранная доза глюкокортикоидных препаратов нормализует АД и обеспечивает правильный темп роста и костного созревания.

Дефицит 17 α -гидроксилазы (17,20-лиазы) — сравнительно редкая патология, при которой в избыточном количестве синтезируются предшественники альдостерона — кортикостерон, 11-дезоксикортикостерон. При этой патологии выявляется низкоренальная АГ и гипокалиемия. Заболевание характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования. Причина возникновения ферментопатии — инактивирующие мутации в гене CYP17 (10q24.3).

Данный фермент реализует гидроксилирование прегненалона и прогестерона, которые необходимы для биосинтеза кортизола, а также превращения 21-стероидов в 19-стероиды (дегидроэпиандростерон и андростерон). Единственный ген 17 α -гидроксилазы (CYP17), расположенный на 10-й хромосоме, экспрессируется как в надпочечниках, так и в яичках.

Из-за дефицита кортизола усиливается секреция АКТГ, что приводит к избыточной секреции кортикостерона, 11-дезоксикортикостерона. Уровень альдостерона чаще в пределах нормы, так как образование его из 11-дезоксикортикостерона регулируется РААС, активность которой подавлена избытком менее активных минералокортикоидов. В результате возникают гипокалиемия и АГ.

У мальчиков при рождении наружные гениталии могут быть сформированы по женскому типу, тестикулы гипоплазированы. В пубертатном периоде выражены признаки первичного гипогонадизма (мужской псевдогермафродитизм). У девочек наружные и внутренние гениталии соответствуют гендерному полу. Однако в пубертатном возрасте также формируется гипергонадотропный гипогонадизм.

Подтверждают диагноз сниженные показатели кортизола, тестостерона, эстрадиола, резкое увеличение АКТГ и высокое содержание кортикостерона, 11-дезоксикортикостерона. Уровень альдостерона нормальный или слегка снижен. Это связано с тем, что образование альдостерона из кортикостерона в клубочковой зоне надпочечников происходит под контролем ренин-ангиотензиновой системы, которая блокирована высоким уровнем 11-

дезоксикортикостерона. Содержание ренина снижено.

Терапия при этом заболевании аналогична принципам лечения дефицита 11 β -гидроксилазы, однако для нормализации АД доза глюкокортикоидов может потребоваться более высокая.

Этиопатогенез трех разновидностей псевдоальдостеронизма — *ДОК- и кортикостерон-секретирующих аденом и карцином, а также идиопатической гиперплазии фетальной зоны коры надпочечников* — не вполне ясен. В части случаев они представляют собой первичную неоплазию или дисплазию. Но у этой патологии может быть и дисрегуляторная природа. Например, повышенная чувствительность надпочечников к АКТГ, локальное (внутринадпочечниковое) или системное повышение концентрации катехоламинов либо частичный дефект ферментов стероидогенеза, проявляющийся с возрастом. В последнем случае речь идет о синдроме врожденной гиперплазии коры надпочечников с неполной пенетрантностью аномальных генов [10].

Альдостеронпродуцирующие карциномы у детей встречаются крайне редко. В клинике чаще наблюдаются смешанные аденокарциномы, секретирующие различные гормоны — кортизол, андрогены, эстрогены, реже повышенный уровень альдостерона.

Синдром идиопатической резистентности к глюкокортикоидам (СИРГ)

СИРГ является одним из самых редких и трудных для диагностики разновидностей псевдоальдостеронизма. По аналогии с синдромом Барттера, при котором снижена аффинность МКР, при СИРГ имеется такой же дефект в отношении глюкокортикоидных рецепторов. В результате снижается влияние глюкокортикостероидов на организм, компенсаторно возрастает секреция АКТГ и кортизола, на фоне чего, как показано выше, формируется гиперальдостеронизм [10].

Вторичный гиперальдостеронизм (ВГА) — самый распространенный тип гиперальдостеронизма, поскольку индуцируется многочисленными эндогенными, экзогенными и ятрогенными причинами. Ведущим патогенетическим фактором ВГА и его главным отличием от ПГА служит высокий уровень альдостерона и повышенная выработка ренина юкстагломерулярным аппаратом почек. При этом первичный гиперренинизм связан с ренинсекретирующей опухолью, стенозом почечной артерии и сочетается с АГ. Все остальные формы ВГА — примеры вторичного гиперренинизма, протекающие с нормальным АД.

Опухоль почки, исходящая из юкстагломерулярного аппарата. Основным патогенетическим звеном опухоли (рениномы) является избыточный синтез ренина, в результате чего запускается работа РААС и повышается синтез альдостерона. Однако даже если опухоль почки не связана с юкстагломерулярным аппаратом, она все равно сопровождается гиперренинемическим альдостеронизмом, так как, достигнув определенного размера, опухоль сдавливает или смещает почку, вызывая нарушение почечной перфузии, что стимулирует работу РААС [10].

Реноваскулярная (вазоренальная) гипертензия (РВАГ) — заболевание, характеризующееся повышением АД, которое развивается при нарушении кровообращения одной или обеих почек в результате недостаточного поступления крови. Повышение АД в результате нарушения кровотока в почечных артериях может быть первичным звеном патогенеза АГ у пациента, а может явиться причиной развития рефрактерности у больного с имеющейся ранее гипертонической болезнью. В этом случае наблюдается резкое «утяжеление» течения АГ.

Наиболее часто причиной РВАГ являются атеросклероз и фиброзно-мышечная дисплазия почечных артерий. Значительно реже развитие реноваскулярной гипертензии обусловлено иными причинами (системные васкулиты, тромбоэмболии, врожденные аневризмы почечных артерий, травмы, ангиомы, нефробластома и др.) или внепочечной патологией (опухоли со сдавлением, метастазы, гематомы).

Фиброзно-мышечная дисплазия как причина развития вазоренальной гипертензии чаще встречается у молодых женщин до 30 лет. При этой патологии поражаются все слои артерий, но преимущественно медиа, в результате сосуд напоминает бусы. Врожденные аномалии почечных артерий встречаются редко, но в этом случае манифестация заболевания чаще наблюдается в детском возрасте.

Вследствие ишемии почки происходит повышение выработки ренина и активация синтеза ангиотензина и альдостерона. Если в патологический процесс вовлечена одна почка, то наблюдается компенсаторное повышение функции второй почки с увеличением диуреза и снижением АД [29].

Заболевания, сопровождающиеся отеками (сердечная недостаточность, нефротический синдром, цирроз печени и др.). Патогенез ВГА при данных заболеваниях обусловлен гиповолемией, снижением онкотического давления и гипонатриемией. Падение онкотического давления приводит к перемещению внутрисосудистого натрия и воды в межклеточные пространства. Из-за гиповолемии и уменьшения концентрации натрия в сосудистом русле раздражаются барорецепторы, которые рефлексорным путем вызывают компенсаторное усиление секреции альдостерона под действием АДГ. Увеличение секреции альдостерона в условиях перемещения внутрисосудистого натрия и воды в межклеточные пространства в еще большей степени способствует задержке жидкости и натрия в организме.

Усиление развития отеков вызывают и другие факторы: снижение инактивации альдостерона в печени, а также повышение проницаемости капилляров в результате повышения активности гиалуронидазы.

ВГА не имеет специфических клинических проявлений, поскольку является компенсаторным феноменом при многих заболеваниях и состояниях. Электролитные изменения, характерные для ПГА (гипокалиемия, гипернатриемия, гипертензия), при ВГА никогда не развиваются [30].

Клиническая картина

Клиническая картина гиперальдостеронизма представлена тремя характерными синдромами: артериальной гипертензией, нервно-сенсорно-миопатическим синдромом и синдромом «гипокалиемической почки». Однако ни один из них не является абсолютным.

Артериальная гипертензия — самый частый клинический признак гиперальдостеронизма. В начале болезни она имеет умеренный характер, но способна быстро прогрессировать с развитием злокачественной формы, которая характеризуется гипертоническими кризами, устойчивостью к гипотензивной терапии и частым поражением органов-мишеней (сердца, почек, центральной нервной системы и др.). При стойком повышении концентрации альдостерона сужение сосудов связано не только со спазмом, но и с развитием фиброзно-мышечной дисплазии их стенок.

Выраженная гипокалиемия нарушает процессы возбуждения миокарда, что приводит к удлинению реполяризации кардиомиоцитов, выраженной гипертрофической кардиомиопатии с развитием аритмий вплоть до фибрилляции желудочков или асистолии, внезапной клинической смерти.

Гипокалиемия сопровождается гипернатриемией, что приводит к стойкому электролитному дисбалансу, проявляющемуся в тяжелых случаях психоневрологическими, миопатическими и нейротрофическими симптомами, астеническим, тревожно-депрессивным или ипохондрически-сенестопатическим синдромами. Сенсорно-моторные нарушения при этом варьируют от легких парестезий и «судорожной готовности» (симптомы Хвостека, Труссо) до локальных и генерализованных судорог.

Тяжелой формой гипокалиемической и нервно-трофической миопатии является рабдомиолиз, массивный асептический некроз скелетных мышц, особенно характерный для больных пожилого возраста. Соматическая невропатия может принять форму цервикоторакальной или люмбосакральной плексопатии [3].

Морфологические проявления «гипокалиемической почки» при ПГА характеризуются поражением эпителия нефронов, особенно проксимальных, с вакуолизацией канальцевого эпителия. В канальцах и интерстициальной ткани возникают необратимые изменения — фиброз, рубцевание и атрофия. Указанная патология приводит к полиурии, гипостенурии, никтурии, протеинурии и склонности к гипогидратации. Нарушения механизма формирования чувства жажды характерны для хронической гипокалиемии.

Развитие нейромышечного и почечного синдромов обусловлено наличием и степенью выраженности гипокалиемии. Однако ПГА может протекать моносимптомно — только с повышенным уровнем АД. Содержание калия при этом остается в пределах нормальных значений. Большинство авторов уже не рассматривают гипокалиемию в качестве обязательного диагностического критерия ПГА.

Диагностика

Согласно современным клиническим рекомендациям, диагностика ПГА основывается прежде всего на лабораторных методах: определение калия в сыворотке крови ($\leq 2,7$ мэкв/л), однако последние исследования продемонстрировали, что только у 9–37% пациентов с ПГА имеется гипокалиемия; определение уровня альдостерона плазмы крови (обнаруживают повышение данного гормона; норма — 29–65 пг/дл в горизонтальном положении, 58–172 пг/дл — в вертикальном); определение альдостерон-ренинового соотношения (АРС). Данные методы исследования составляют первую ступень диагностики гиперальдостеронизма [31].

В настоящее время АРС является самым надежным и доступным методом скрининга гиперальдостеронизма. Однако при сочетании спонтанной гипокалиемии, неопределяемого уровня ренина или активности ренина плазмы, плазменной концентрации альдостерона более 20 нг/дл (550 пмоль/л) — диагноз ПГА считается установленным без проведения дальнейшего подтверждающего тестирования.

В разных исследованиях показатель АРС изменяется от 20 до 100. Большинство исследователей используют значение АРС в пределах 20–40 [32].

В связи с низкой воспроизводимостью и специфичностью данного теста пациентам с положительным АРС рекомендовано проведение одного из 4 подтверждающих ПГА тестов: тест с внутривенной или пероральной натриевой нагрузкой, супрессивный тест с флудрокортизоном, тест с каптоприлом (вторая ступень диагностики гиперальдостеронизма).

Применение одного из 4 подтверждающих тестов обязательно, так как позволяет с высокой степенью достоверности уменьшить количество ложноположительных диагнозов ПГА.

На третьем этапе проводится топическая диагностика различных нозологических форм первичного гиперальдостеронизма с помощью КТ. Альдостерон-продуцирующая опухоль может определяться в виде небольших гиповаскулярных узлов (обычно диаметром менее 2 см). Однако при ИГА надпочечники могут выглядеть как неизмененными, так и с узловыми образованиями. Ограничения КТ связаны с тем, что небольшие альдостеромы могут быть интерпретированы как ИГА при двустороннем или множественном характере узлового поражения надпочечников или не быть выявлены за счет малого размера [31, 33].

При гипокалиемии вследствие замедления реполяризации желудочков возникают изменения на ЭКГ. При умеренной гипокалиемии наблюдаются уплощение или инверсия зубца Т, повышение амплитуды зубца U, депрессия сегмента ST и удлинение интервала QT (QU), в тяжелых случаях — удлинение интервала PQ, расширение комплекса QRS (редко). Однако четкой связи между изменениями ЭКГ и тяжестью гипокалиемии нет. Возможны желудочковые аритмии, особенно у больных с ишемией миокарда и гипертрофией левого желудочка.

У части больных развиваются нарушения толерантности к глюкозе в результате снижения содержания инсулина, которое объясняют гипокалиемией.

ВГА не является самостоятельным заболеванием и не требует целенаправленного выявления [21].

У детей и подростков с ПГА и отягощенным семейным анамнезом следует проводить генетические исследования для исключения семейных форм заболевания.

Лечение

При обнаружении альдостеронпродуцирующей карциномы и первичной односторонней гиперплазии надпочечников требуется оперативное лечение, которое требует консервативной терапии в предоперационном периоде. Лапароскопическая адреналэктомия — это операция выбора для пациентов с АСА, АСК [31]. Частота излечения от гипокалиемии после операции наблюдается приблизительно в 100% случаев. Сложнее ситуация обстоит с АГ — она может отсутствовать лишь в 30–70% после односторонней адреналэктомии [1].

Основным препаратом для коррекции АД при ПГА является антагонист альдостерона — спиронолактон, блокирующий МКР клеток канальцев нефрона.

Препарат обладает сильным мочегонным действием и эффективно снижает АД даже при резистентной АГ. Для полного проявления антигипертензивного эффекта спиронолактона требуется несколько недель. Спиронолактон может привести к дозозависимой гинекомастии. Начальная доза препарата составляет 12–25 мг/сут и титруется постепенно в течение нескольких недель или нескольких месяцев до достижения целевого АД под постоянным контролем уровня калия, натрия, креатинина.

При наличии побочных эффектов целесообразна замена спиронолактона эплереноном, нежелательные эффекты которого менее выражены. Однако и эффективность эплеренона ниже. Снижение АД при применении эплеренона на 30% менее выражено, по сравнению со спиронолактоном. Также недостатками этого препарата являются короткий период полураспада (3,8 часа) и отсутствие активных метаболитов, в отличие от спиронолактона. В связи с этим эплеренон требует увеличения назначаемой дозы и количества приемов в сутки. Стартовая доза — 25 мг 2 раза/сут. Однако важно заметить, что у больных с III стадией хронической почечной недостаточности (ХПН) спиронолактон и эплеренон имеют более высокий риск гиперкалиемии. У больных с IV стадией ХПН препараты противопоказаны [34].

Амилорид является дополнительной альтернативой лечения, если у пациента выражены побочные эффекты после терапии спиронолактоном и эплереноном. Амилорид следует начинать с дозы 5 мг/сут, при необходимости ее можно увеличить до 20–30 мг/сут. 20 мг амилорида при этом сравнимы с 100 мг спиронолактона [35].

При СПГА-I и ВГН назначают дексаметазон в дозе от 0,5 до 2 мг в сутки. Стартовая доза дексаметазона для взрослых — 0,125–0,25 мг/сут. Стартовая доза преднизолонa — 2,5–5 мг/сут. Для детей доза глюкокортикостероидов должна назначаться с поправкой на возраст и массу тела, а показатели АД определяются возрастными и гендерными нормативными значениями. При этом монотерапия глюкокортикоидами не всегда приводит к нормализации АД, что требует дополнительного назначения антагонистов минералокортикоидных рецепторов, блокаторов кальциевых каналов [23].

При тубулопатиях используют ингибиторы простагландинов (Ортофен и др.) в сочетании с препаратами калия, магния и кальция [1].

При гиперальдостеронизме также может потребоваться коррекция негазового алкалоза, которая направлена на восстановление объема циркулирующей крови, объема внеклеточной жидкости, дефицита K⁺, восстановление электролитного баланса. Легкие и средней тяжести негазовые алкалозы не требуют специфического лечения. В

тяжелых случаях требуется экстренное проведение комплексных мероприятий: инфузии NaCl (восстановление нормоволемии); введение KCl (при низких уровнях K⁺).

Общее правило лечения гиперальдостеронизма состоит в том, что нельзя ориентироваться только на хирургическую или исключительно на медикаментозную терапию. Тактика должна быть гибкой, учитывать клинико-лабораторные и топографо-анатомические особенности и динамику этих показателей под влиянием стартового лечения спиронолактоном.

Литература

1. Steven B. Magill Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Mineralocorticoid Disorders, American Physiological Society // *Comprehensive Physiology*. 2014, № 4. P. 1083–1119.
2. World Health Organization. World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Geneva, Switzerland, 2002.
3. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство). М.: Медицина, 2002. 751 с.
4. Spat A., Hunyady L. Control of aldosterone secretion: A model for convergence in cellular signaling pathways // *Physiological Review*. 2004. № 84: P. 489–539.
5. Mangelsdorf D. J. et al. Overview: The nuclear receptor superfamily: The second decade // *Cell*. 1995. Vol. 83. P. 835–839.
6. Cernila B., Cresnar B., Breskvar K. Isolation, partial length sequence and expression of steroid inducible hps 70 gene from *Rhizopus nigricans*. *Pflugers Arch*. 2000. Bd. 439, № 3. P. 97–99.
7. Heid S. E., Pollenz R. S., Swanson H. I. Role of heat shock protein 90 dissociation in mediating agonist-induced activation of the aryl hydrocarbon receptor // *Mol. Pharmacol*. 2000. Vol. 57, № 1. P. 89–92.
8. Детская нефрология: практическое руководство / Под ред. Э. Лоймана, А. Н. Цыгина, А. А. Саркисяна. М.: Литтерра, 2010, 400 с.
9. Heinrich D. A., Adolf C., Rump L. C., Quack I., Quinkler M., Hahner S., Januszewicz A., Seufert J., Willenberg H. S., Nirschl N., Sturm L., Beuschlein F., Reincke M. Primary aldosteronism: key characteristics at diagnosis: a trend toward milder forms // *Eur J Endocrinol*. 2018. Jun; 178 (6): 605–611. DOI: 10.1530/EJE-17-0978.
10. Хирургическая эндокринология: руководство / Под ред. А. П. Калинина, Н. А. Майстренко, П. С. Ветшева. СПб: Питер, 2004. 960 с.
11. Mulatero P., Tizzani D., Viola A. et al. Prevalence and characteristics of familial hyperaldosteronism: The PATOGEN study (Primary aldosteronism in TORino-GENetic forms) // *Journal Hypertension*. 2011, № 58, p. 797–803.
12. Эндокринология / Под ред. Н. Лавина. Пер. с англ. М.: Практика, 1999. 1128 с.
13. So A., Duffy D. L., Gordon R. D. et al. Familial hyperaldosteronism type II is linked to the chromosome 7p22 region but also shows predicted heterogeneity // *Journal Hypertension* 2005, № 23, p. 1477–1484.
14. Carss K. J., Stowasser M., Gordon R. D., O'Shaughnessy K. M. Further study of chromosome 7p22 to identify the molecular basis of familial hyperaldosteronism type II // *Journal of Human Hypertension*. 2011, № 25, p. 560–564.
15. Geller D. S., Zhang J., Wisgerhof M. F., Shackleton C., Kashgarian M., Lifton R. P. A novel form of human mendelian hypertension featuring nonglucocorticoid — remediable aldosteronism // *J Clinical Endocrinology Metabolism*. 2008, № 93, p. 3117–3123.
16. Choi M., Scholl U. I., Yue P. et al. K⁺ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension // *Science*. 2011, № 331, p. 768–772.
17. Korzynska W., Jodkowska A., Goslawska K., Bogunia-Kubik K., Mazur G. Genetic aspects of primary hyperaldosteronism // *Advances Clinical and Experimental Medicine*. 2018, № 8, p. 1149–1158.
18. Scholl U. I., Nelson-Williams C., Yue P. et al. Hypertension with or without adrenal hyperplasia due to different inherited mutations in the potassium channel KCNJ5 // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 2012, № 109, p. 2533–2538.
19. Scholl U. I., Stolting G., Nelson-Williams C. Recurrent gain of function mutation in calcium channel CACNA1H causes early-onset hypertension with primary aldosteronism // *Elife*. 2015; 4: e06315. DOI: 10.7554/eLife.06315.
20. Bhavani N. Pediatric endocrine hypertension // *Indian J Endocrinol Metab*. 2011, October; 15 (Supp I4): S361–S366.
21. Туболопатии у детей. Клинические рекомендации, 2016. С. 57.
22. Krämer B. K., Bergler T., Stoelcker B., Waldegger S. Mechanisms of Disease: the kidney-specific chloride channels ClCKA and ClCKB, the Barttin subunit, and their clinical relevance // *Nat. Clin. Pract. Nephrol*. 2008; 4 (1): 38–46.
23. Fremont O. T., Chan J. C. M. Understanding Bartter syndrome and Gitelman syndrome // *World Journal of Pediatrics*. 2012; 8 (1): 25–30.
24. Hansson J. H., Nelson-Williams C., Suzuki H. et al. Hypertension caused by a truncated epithelial sodium channel γ subunit: genetic heterogeneity of Liddle syndrome // *Nature Genetics*. 1995, № 11, p. 76–82.
25. Маркель А. Л. Генетика артериальной гипертензии // *Вестник российской академии наук*. 2008, т. 78, № 3, с. 235–246.
26. Geller D. S., Farhi A., Pinkerton N., Fradley M., Moritz M., Spitzer A., Meinke G., Tsai F. T., Sigler P. B., Lifton R. P. Activating mineralocorticoid receptor mutation in hypertension exacerbated by pregnancy // *Science*. 2000, Jul 7; 289 (5476): 119–123.
27. Дедов И. И., Петеркова В. А. Справочник детского эндокринолога. М.: Литтерра, 2014. 528 с.
28. Петеркова В. А., Семечева Т. В., Кузнецова Э. С., Карева М. А., Яровая И. С. Врожденная дисфункция коры

надпочечников у детей. М., 2003. 45 с.

29. Лукьянчиков В., Калинин А., Гарагезова А. Альдостеронизм // Конспект врача (приложение к Медицинской газете). 2000, № 64, 6.9.
30. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. Ф. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 432 с.
31. Мельниченко Г. А., Платонова Н. М., Бельцевич Д. Г., Юкина М. Ю., Молашенко Н. В., Трошина Е. А. Первичный гиперальдостеронизм: диагностика и лечение. Новый взгляд на проблему. По материалам Проекта клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению первичного гиперальдостеронизма // Consilium Medicum. 2017, № 4, с. 75–85.
32. An Endocrine Society Clinical Practice Guidelines. Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism // Clinical Endocrinology and Metabolism. 2008, № 93, p. 3266–3281.
33. Mulatero P., Stowasser M., Loh K. C. et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents // Clinical Endocrinology and Metabolism. 2004, № 89, p. 1045–1050.
34. Zillich A. J., Carter B. L. Eplerenone—a novel selective aldosterone blocker // Ann Pharmacol. 2002, p. 1567–1576.
35. Ramsay L. E., Hettiarachchi J., Fraser R., Morton J. J. Amiloride, spironolactone, and potassium chloride in thiazide-treated hypertensive patients // Clinical Pharmacology Therapy 1980, № 4, p. 533–543.

В. В. Смирнов¹, доктор медицинских наук, профессор

Л. И. Бикбаева

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

¹ Контактная информация: smirnov-web@mail.ru

Гиперальдостеронизм у детей и подростков (часть 2)/ В. В. Смирнов, Л. И. Бикбаева

Для цитирования: Лечащий врач № 4/2019; Номера страниц в выпуске: 49-54

Теги: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, гипернатриемия, гипокалиемия.