

Гиперальдостеронизм у детей и подростков

В. В. Смирнов, Л. И. Бикбаева

Часть 1

Гиперальдостеронизм — синдром, характеризующийся избыточной секрецией или усиленным действием альдостерона в составе ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Нарушение РААС является обязательным патогенетическим звеном самого распространенного патологического состояния — артериальной гипертензии (АГ), которая в настоящий момент наблюдается примерно у миллиарда человек в мире. При этом у 85–90% представленного населения земного шара АГ связана с первичной патологией РААС [1], и лишь у 15–10% — с изначальной дисфункцией других органов и систем, вызывающей гиперальдостеронизм [2].

Анатомия и эмбриология надпочечников

Альдостерон — стероидный гормон, вырабатываемый надпочечниками. Это парные железы внутренней секреции, которые расположены в забрюшинном пространстве над верхним полюсом почек на уровне XI–XII грудных позвонков. Морфофункционально надпочечники состоят из двух самостоятельных эндокринных образований — коркового и мозгового веществ, имеющих различное эмбриональное происхождение.

Корковая часть надпочечников развивается на 6-й неделе эмбриогенеза из участка целомического эпителия в области корня брыжейки у краниального полюса правой и левой первичной почки. Отсюда происходит другое название коры надпочечников — интерреналовое тело.

Вначале образуется первичная (фетальная) кора, состоящая из крупных ацидофильных эндокриноцитов. Начиная с 10-й недели эмбриогенеза, из последних формируется дефинитивная (постоянная) кора надпочечников за счет мелких базофильных эндокриноцитов, окружающих снаружи первичную кору.

В эмбриогенезе фетальная кора занимает больший объем, по сравнению с дефинитивной. Однако после рождения эндокриноциты фетальной коры подвергаются апоптозу, поэтому ее толщина уменьшается. Полное развитие коры происходит после полового созревания. Источник развития коркового вещества надпочечников находится вблизи от зачатка гонад, с чем связана способность клеток сетчатой зоны коры вырабатывать андрогенный гормон, близкий по свойствам тестостерону.

Гистологически в коре надпочечника, на долю которой приходится 80–90% ткани всего органа, выделяют три зоны. Непосредственно под капсулой располагается самый тонкий слой надпочечника (5%) — клубочковая зона, секретирующая минералокортикоиды, в частности альдостерон. К клубочковой зоне прилежит пучковая зона, основными продуктами которой являются глюкокортикоидные гормоны. Сетчатая зона коры надпочечников, прилежащая к мозговому слою, продуцирует андрогены.

Мозговое вещество надпочечников образуется на 6–7 неделе эмбриогенеза из симпатобластов, которые, выселяясь из симпатического ствола, внедряются в интерреналовое тело. Гормонами, синтезируемыми в мозговом веществе, являются катехоламины: адреналин и норадреналин.

Эктопические участки коры надпочечников могут располагаться в селезенке, в ретроперитонеальном пространстве (книзу от почек, вдоль аорты, в полости таза, около половых желез). Эктопическая ткань имеет значение при гиперплазии и малигнизации эндокринных клеток [3].

Физиология

Главный механизм регуляции синтеза и секреции альдостерона связан с колебанием эффективного фильтрационного давления в афферентных сосудах клубочков почек, которое поддерживается РААС.

Факторами, контролирующими работу данной системы, являются: снижение давления в артериолах почек, которое определяется барорецепторами юкстагломерулярного аппарата (ЮГА); снижение концентрации Na^+ в первичной моче; повышение уровня K^+ (даже в пределах физиологического диапазона). Простагландины и кинин-калликреиновая система увеличивают чувствительность клубочковой зоны нефрона к воздействию указанных выше факторов.

Под влиянием пусковых механизмов клетки ЮГА, расположенные вдоль терминальной части приносящих артериол почечных клубочков, активируются, и из них в плазму крови секретируется фермент ренин. Он принадлежит к числу почечных прессорных факторов. Попад в кровь, ренин превращает ангиотензиноген, циркулирующий в плазме крови, в ангиотензин I, который не имеет биологической активности. Затем ангиотензин I при участии ангиотензинпревращающего фермента трансформируется в ангиотензин II.

Физиологические эффекты ангиотензина II реализуются через специфические ангиотензиновые рецепторы. Существуют два класса рецепторов ангиотензина II — AT1 и AT2. Сердечно-сосудистые, почечные, надпочечниковые эффекты ангиотензина II реализуются через рецепторы AT1.

В надпочечниках под действием ангиотензина II активируется транскрипция гена альдостеронсинтазы (CYP11 β 2), которая стимулирует секрецию альдостерона, а также его предшественников — менее активных минералокортикоидов: дезоксикортикостерона (ДОК), 18-оксикортизона, 18-гидроксидезоксикортикостерона.

Основным стимулятором выработки альдостерона является ренин. Отчасти его секреция зависит от адренокортикотропного гормона (АКТГ) на начальных стадиях биосинтеза минералокортикоидов [4].

АКТГ регулирует активность промотора гена 11 β -гидроксилазы, который катализирует превращение 11-дезоксикортикостерона (11-ДОК) в кортикостерон и 11-дезоксикортизола в кортизол. При дупликации одна из копий этого промотора сливается с геном 18-гидроксилазы, ускоряющей превращение кортикостерона в альдостерон и соответственно подпадает под контроль АКТГ. Секреция альдостерона и суточный ритм АКТГ совпадают с максимумом выброса в утренние часы.

Биохимически исходным соединением для биосинтеза минералокортикоидов является прегненолон, который под воздействием 3 β -дегидрогеназы и 21-гидроксилазы превращается в 11-дезоксикортикостерон. Затем последний под контролем ферментов системы альдостерон-синтазы (11 β -гидроксилазы, 18-гидроксилазы, 18-оксилазы) превращается в кортикостерон, 18-гидроксикортикостерон и альдостерон.

Альдостерон легко диффундирует через клеточные мембраны, где оказывает свое специфическое действие через минералокортикоидные рецепторы (МКР), которые принадлежат к семейству ядерных рецепторов и экспрессируются в клетках эпителия, осуществляющих транспорт натрия (эпителиальные клетки дистального канальца нефрона, дистального отдела толстого кишечника, прямой кишки, слюнных и потовых желез) [5].

МКР обладают одинаковым сродством к кортизолу и альдостерону. Несмотря на то, что уровень кортизола превышает уровень альдостерона, последний выступает доминирующим минералокортикоидом, так как клетки, чувствительные к его действию, защищены ферментом 11 β -гидроксистероид-дегидрогеназой. Этот фермент превращает кортизол в кортизон, который не взаимодействует с рецепторами к минералокортикоидам. Врожденная недостаточность 11 β -гидроксистероид-дегидрогеназы приводит к развитию синдрома мнимого избытка минералокортикоидов, который служит причиной минералокортикоидной гипертензии.

В результате взаимодействия МКР с альдостероном происходят сложные конформационные изменения с образованием стероид-рецепторного комплекса (СРК), который индуцирует специфический гормональный эффект. Активация включает в себя перестройку структуры комплекса, после чего он приобретает способность транслоцироваться в ядро клетки. В их состав, помимо рецепторов, входит ряд белковых веществ — шаперонов. Наиболее важную роль в процессе связывания рецепторов с гормонами играют белки теплового шока (hsp 90 и hsp 70), обеспечивая высокий аффинитет рецепторов к глюкокортикоидам, минералокортикоидам и половым гормонам [6]. Они облегчают транслокацию комплекса в ядро или способствуют образованию димеров с ДНК-связывающими структурами в ядре клетки с последующей активацией соответствующих генов [7].

Эффекты действия альдостерона обусловлены влиянием на дистальные канальцы и собирательные трубочки почек. Результатом действия альдостерона является индукция синтеза:

- белков-транспортёров Na⁺ из просвета канальца в эпителиальную клетку почечного канальца;
- Na⁺/K⁺-АТФ-азы, обеспечивающей удаление ионов натрия из клеток почечного канальца в межклеточное пространство и перенос ионов калия из межклеточного пространства в клетку почечного канальца;
- белков-транспортёров ионов калия из клеток почечного канальца в первичную мочу;
- митохондриальных ферментов цикла трикарбоновых кислот, в частности, цитратсинтазы, стимулирующей образование молекул АТФ, необходимых для активного транспорта ионов [8].

Суммарным биологическим эффектом индуцируемых альдостероном белков является увеличение реабсорбции ионов натрия в канальцах нефронов, что вызывает задержку ионов натрия в организме, вслед за ними хлоридов и воды, усиленное выделение ионов водорода и аммония, повышение экскреции калия, увеличение объема циркулирующей крови; в конечном счете формируется сдвиг кислотно-щелочного состояния в сторону алкалоза.

Патогенез

Патогенез первичного гиперальдостеронизма (ПГА) связан с повышенным синтезом минералокортикоидов при нормальной или даже сниженной продукции ренина.

При вторичном гиперальдостеронизме (ВГА) повышается синтез не только альдостерона, но и ренина. Патогенез ВГА связан с наличием хронических заболеваний сердца, почек, печени.

Гипернатриемия при ПГА обусловлена повышенной реабсорбцией натрия в дистальных отделах нефрона, при этом

запускается работа ионного канала, в котором в обмен на ионы натрия происходит секреция через эпителий почечных канальцев ионов калия и водорода. На фоне гипернатриемии повышается чувствительность сосудов к прессорным стимулам, в частности, к воздействию катехоламинов при увеличении количества адренорецепторов; увеличивается осмоляльность плазмы крови, что приводит к усилению секреции антидиуретического гормона (АДГ, вазопрессина) из задней доли гипофиза; развивается отек эндотелиоцитов. Данные изменения обуславливают развитие артериальной гипертензии преимущественно за счет повышения диастолического давления.

Гипокалиемия на фоне избытка натрия приводит к развитию мышечной слабости вплоть до псевдопараличей, парестезии с извращением чувствительности, ретинопатии, уменьшению продукции инсулина и снижению толерантности к глюкозе, а также повышению нервно-мышечной возбудимости и склонности к судорогам при одновременном снижении уровня кальция в крови.

Гипокалиемия, формирующаяся при гиперальдостеронизме, является одновременно и причиной, и следствием метаболического алкалоза, благодаря накоплению гидрокарбоната. Механизм гипокалиемического алкалоза связан с перемещением части ионов водорода из внеклеточного пространства внутрь клетки взамен покинувших клетку ионов калия под действием минералокортикоидов. Это стимулирует реабсорбцию бикарбонатов в почках при любом объеме внеклеточной жидкости и способствует развитию клеточного ацидоза.

В большинстве случаев гипокалиемия сопровождается острой потерей хлоридов, и тогда гипохлоремический алкалоз сочетается с гипокалиемическим. Обычно при этом концентрация калия падает ниже 3 ммоль/л, а хлоридов — ниже 30 ммоль/л.

«Калиопеническая нефропатия» вызывает снижение чувствительности рецепторов собирательных трубочек нефронов к АДГ, поэтому, несмотря на его избыток в крови, реабсорбция воды резко снижена. Гипернатриемия в сочетании с гипогидратацией приводит к чрезмерному возбуждению центра жажды в гипоталамусе, что клинически проявляется полидипсией.

Однако при длительной гипертензии активируется другой феномен: механизм прессорного натрийуреза. Он заключается в усилении секреции предсердного натрийуретического полипептида (ПНУП), который подавляет влияние альдостерона на собирательные трубочки почек. Увеличивается выделение натрия и воды, что объясняет отсутствие отеков (феномен ускользания). Но ПНУП не влияет на действие альдостерона в дистальных канальцах почек, поэтому экскреция калия и водорода продолжается. Отеки могут присоединиться при осложнении заболевания сердечной или почечной недостаточностью, что у детей наблюдается крайне редко [9].

Первичный гиперальдостеронизм

Альдостерон-секретирующая аденома (АСА) — основная форма первичного гиперальдостеронизма, составляющая 60–80% всех его случаев. Альдостерому и альдостерон-секретирующую аденокарциному (АСК), встречающуюся крайне редко, объединяют общим термином «синдром Конна». Этиология АСА связана с доброкачественной гиперплазией клубочковой зоны коры надпочечников, а развитие АСК, вероятно, вторично и связано с генетической трансформацией, значительным увеличением размеров опухоли и ее малигнизацией. Опухоль в больших количествах синтезирует альдостерон, дезоксикортикостерон, 18-гидрокортизон и кортикостерон, то есть практически все основные и промежуточные минералокортикоиды, поэтому их концентрация в крови резко повышена. В связи с увеличением количества конечных продуктов взаимодействия РААС в соответствии с принципом отрицательной обратной связи функция ЮГА почек подавляется. Уровень в крови ренина, АГ-II и калия снижается.

Идиопатический гиперальдостеронизм (ИГА) — вторая по частоте форма ПГА. Описаны три морфологических варианта ИГА: двусторонняя диффузно-узловая гиперплазия клубочковой зоны, односторонняя диффузно-узловая гиперплазия клубочковой зоны, идиопатический гиперальдостеронизм без видимых анатомических и гистологических изменений коры надпочечников.

Отличительная особенность ИГА состоит в том, что для него характерна изолированная гиперсекреция альдостерона без повышения синтеза остальных минералокортикоидов, содержание которых остается нормальным, в том числе 18-гидрокортизона. Заболевание диагностируется довольно редко в связи с тем, что клиническая картина длительное время может проявляться лишь «мягкой» артериальной гипертензией. Наряду с АГ, могут иметь место ожирение по абдоминальному типу, дислипидемия, нарушение углеводного обмена, задержка жидкости. Также важно отметить, что физиологический механизм регуляции синтеза альдостерона при ИГА сохранен в большей степени, чем при АСА.

ПГА у детей и подростков встречается исключительно редко, особенно опухолевые формы гиперальдостеронизма, которые свойственны лицам старше 30 лет, обычно женщинам, в отличие от ИГА, частота которого больше у лиц мужского пола. Поэтому достоверно невозможно доказать онтогенетическую обусловленность данных заболеваний, также как и нет доказательств андротропизма либо гинекотропизма синдрома ПГА. АГ при ПГА резистентна к медикаментозной терапии [10].

Синдром семейного гиперальдостеронизма (СПГА) — группа генетически обусловленных заболеваний. На данный момент описано четыре варианта указанных аномалий.

Семейный гиперальдостеронизм типа I (СПГА-I), дексаметазоновая форма альдостеронизма — заболевание, являющееся редкой наследственной формой первичного гиперальдостеронизма с аутосомно-доминантным типом наследования, причина которого — образование химерного гена CYP11 B1 и CYP11 B2. СПГА-I, известный как глюкокортикоидоподобный альдостеронизм, поражает около 1% пациентов с ПГА. Он характеризуется тяжелой гипертензией с ранним началом, часто развивается до 20 лет [11].

В результате мутации происходит эктопический синтез альдостерона: он вырабатывается во всех слоях коры надпочечников, где под действием АКТГ наблюдается чрезмерное повышение его секреции, аналогично кортизолу. Часто при этом наблюдается гиперплазия коры надпочечников.

Сам уровень альдостерона может быть повышенным или нормальным, но всегда резко усилен синтез его предшественников: 18-оксикортизола и 18-гидроксикортизола. Клинические проявления сходны с первичным гиперальдостеронизмом. Характерно раннее начало артериальной гипертензии, в среднем с 13 лет.

Гипертензия при СПГА-I умеренная или тяжелая, реже легкая или вовсе отсутствует, что связано с наследственными факторами регуляции давления, а также с гетерогенностью химерного гена (разное положение точки перекреста). Гипокалиемия выражена не всегда и может проявиться лишь при начале лечения АГ диуретиками. Такая гипертензия резистентна к антигипертензивной терапии.

Для этой формы гиперальдостеронизма характерна низкая активность ренина плазмы. Специфическими для данного заболевания являются: длинная проба с АКТГ и длинная проба с дексаметазоном. Через 2–4 недели приема дексаметазона 2 мг в сутки отмечается нормализация артериального давления (АД), снижение уровня альдостерона, повышение активности ренина плазмы (АРП). Окончательный диагноз устанавливается с помощью выявления химерного гена с помощью полимеразной цепной реакции или Саузерн-блоттинга. Своевременное назначение глюкокортикоидов, снижающих содержание АКТГ, при ранней диагностике мутантного гена позволяет предотвратить развитие тяжелой формы АГ [12].

Семейный гиперальдостеронизм типа II (СПГА-II), впервые описанный Гордоном в 1991 г., встречается у 6% пациентов с ПГА [13]. До настоящего времени не определено ни одного гена, ответственного за развитие заболевания, установлено лишь его наследование по аутосомно-доминантному типу. Сейчас рассматривается связь с участком 7p22, но данные противоречивы и требуют дальнейшего подтверждения. Есть мнения, что СПГА-II — результат длительного накопления генетических мутаций при наследовании СПГА-I, основным отличием от которого является отсутствие реакции при СПГА-II на дексаметазон. Трудности обнаружения индивидуальных особенностей СПГА-II создает также то, что он иногда ассоциируется с синдромом множественной эндокринной неоплазии I типа, что добавляет сходства СПГА-II с АСА [14].

Первое упоминание о другом возможном **семейном гиперальдостеронизме типа III (СПГА-III)** появилось в 2008 г. Описан случай, когда отец и двое его дочерей страдали тяжелой гипертензией с раннего детства. Гипертензия сопровождалась глубокой гипокалиемией, массивной гипертрофией надпочечников, высокой концентрацией в моче 18-оксикортизола и 18-гидроксикортизола без положительной динамики при лечении дексаметазоном, что полностью отличало их от СПГА-I [15].

Choi и соавт. описали аналогичный случай внезапного повышения АД в другой семье. После секвенирования гена KCNJ5 они идентифицировали гетерозиготную точечную мутацию зародышевой линии — T158, что позволило обосновать семейный гиперальдостеронизм типа III [16]. Мутация включает участок гена треонин-T158, лежащий в области кодирования информации о работе калиевого канала, что нарушает его функционирование. Это приводит к ускорению деполяризации клеточной мембраны и открытию каналов с кальциевым током. Мобилизация кальция активирует инозитол-фосфатный путь регуляции, что вызывает пролиферацию клеток клубочковой зоны и неконтролируемый избыточный синтез альдостерона.

Позже ученые выявили другие мутации в гене KCNJ5 (G151R, G151E, I157S). Носители мутантных генов G151R, I157S страдают тяжелым альдостеронизмом, симптомы которого увеличиваются с возрастом, что сопровождается распространенной гиперплазией надпочечников и отсутствием положительной динамики на лечение спиронолактоном. А у лиц с дефектом G151E не обнаруживается гиперплазия надпочечников, болезнь имеет раннее начало и медленное течение; пациенты лучше реагируют на лечение спиронолактоном. Считают, что это может быть результатом повышенного апоптоза клеток с данным типом мутации [17, 18].

Совсем недавно Scholl и соавт. выполняли exome-секвенирование у 40 отдельных пациентов с ранним началом гипертензии в возрасте до 10 лет и гиперальдостеронизмом. Была выявлена гетерозиготная мутация в гене CACNA1H — M1549V у 12,5% пациентов. Это позволило идентифицировать новый тип семейного альдостеронизма — семейный гиперальдостеронизм типа IV (СПГА-IV).

Ген CACNA1H расположен на хромосоме 16p13.3 и кодирует субъединицу $\alpha 1$ -зависимого от напряжения

мембраны кальциевого канала Т-типа Cav3.2. Мутация CACNA1H способствует нарушению активации канала и более медленной инактивации, что приводит к увеличению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и повышенной продукции альдостерона [19].

Также благодаря современным исследованиям обнаружены среди пациентов с фенотипом ПГА мутации зародышевой линии в гене CACNA1D. Этот ген кодирует L-тип кальциевого канала (Cav1.3). Две точечные мутации (р. Gly403Asp и р. Ile770Met) в гене CACNA1D присутствовали у 2 из 100 испытуемых пациентов с ранним началом ПГА.

Поскольку доказано наличие лишь у 2% пациентов этой мутации, новый СПГА пока не был выделен и эпидемиологическая роль данных мутаций до конца не объяснена. Интересно, что пациенты, содержащие в генотипе указанный генетический дефект, имели многочисленные дополнительные симптомы, помимо гипертонии: церебральный паралич, слепоту, судороги, спастическую квадриплегию, нервно-мышечные расстройства или умственную отсталость. Указанные обстоятельства могут служить доказательством о гораздо более широком воздействии этих мутаций на другие клетки и ткани, так как экспрессия CACNA1D была обнаружена в клетках сердца, нейронах, мышечных и кохлеарных волосковых клетках [17].

Эктопический минералокортицизм (ЭМК)

Причина эктопического минералокортицизма, сопровождающего доброкачественные и злокачественные опухоли яичников, тестикул, мозгового вещества надпочечников и щитовидной железы, не ясна.

Патогенез ЭМК представлен двумя механизмами. Первый состоит в том, что опухоли ряда эндокринных желез могут выделять несвойственные этим железам гормоны, в частности, минералокортикоиды. Второй, викарный, обусловлен реактивными изменениями биосинтеза стероидов: содержащиеся в указанных опухолях глюкокортикоиды, андрогены, эстрогены или катехоламины, а также токсические продукты метаболизма опухолевых клеток блокируют ферменты синтеза стероидов благодаря механизму отрицательной обратной связи со снижением АКТГ, что ведет к компенсаторной активизации «побочных» путей биосинтеза с избыточным образованием минералокортикоидов [10].

Окончание статьи читайте в следующем номере.

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 1)/ В. В. Смирнов, Л. И. Бикбаева
Для цитирования: Лечащий врач № 3/2019; Номера страниц в выпуске: 28-31
Теги: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, гипернатриемия, гипокалиемия.