

Синдром гипоальдостеронизма у детей и подростков

А. Э. Сапарова, В. В. Смирнов

Гипоальдостеронизм (гипоминералокортицизм, альдостеронопения) — синдром, характеризующийся недостаточной секрецией или действием минералокортикоидов. Дефицит данных гормонов представляет непосредственную угрозу для жизни больных в любом возрасте.

Анатомия надпочечников

Минералокортикоиды — это стероидные гормоны, которые вырабатываются в надпочечниках. Они расположены в забрюшинном пространстве над верхним полюсом почек на уровне XI–XII грудных позвонков.

Паренхима надпочечников состоит из коркового и мозгового веществ. Последнее занимает центральное положение и окружено по периферии толстым слоем корковой ткани, которая составляет 90% массы всего надпочечника.

Корковая часть надпочечников развивается на 6-й неделе эмбриогенеза из участка целомического эпителия. Вначале образуется первичная (фетальная) кора. После рождения она регрессирует и обычно к концу первого года жизни исчезает. Начиная с 10-й недели эмбриогенеза, из крупных ацидофильных эндокриноцитов формируется дефинитивная (постоянная) кора надпочечников. 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 андрогенные гормоны, близкие по свойствам тестостерону.

Кора надпочечников состоит из трех концентрически расположенных зон, имеющих различное морфологическое строение. В каждом слое вырабатываются свои гормоны. Непосредственно под капсулой располагается самый тонкий слой надпочечника — клубочковая зона (5%), секретирующая минералокортикоиды, в частности альдостерон. К клубочковой зоне прилежит пучковая зона (75%), основными продуктами которой являются глюкокортикоидные гормоны. Сетчатая зона, прилежащая к мозговому слою, продуцирует андрогены. Клетки клубочковой зоны постоянно мигрируют через пучковую зону в сетчатую.

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

Физиология

Альдостерон синтезируется из холестерина путем последовательного превращения в шесть этапов. Первые четыре этапа являются общими для синтеза альдостерона и синтеза кортизола, и только две финальные стадии специфичны для клубочковой зоны, производящей альдостерон.

Холестерин подвергается последовательному окислению ферментами 21-гидроксилазой, 11-гидроксилазой и 18-гидроксилазой. Холестерин-десмолаза (CYP11A1), 21-гидроксилаза (CYP21A2) и альдостерон-синтаза (CYP11B2) представляют собой цитохромы 450 (CYP), которые являются мембраносвязующими гемсодержащими ферментами, принимающими электроны от НАДФН-оксидазы через вспомогательные белки. Они используют молекулярный кислород для проведения гидроксилирования или других окислительных превращений [1].

Альдостерон-синтаза (11 β -гидроксистероиддегидрогеназа) катализирует три последних этапа синтеза альдостерона из дезоксикортикостерона (11-гидроксилирование, 18-гидроксилирование и 18-окисление). 11-гидроксилирование, необходимое для превращения дезоксикортикостерона в кортикостерон, может происходить и под действием родственного фермента CYP11B, присутствующего в клубочковой зоне коры надпочечников.

Попутно образуются малоактивные минералокортикоиды: дезоксикортикостерон (ДОК), 11-дегидрокортикостерон. Биологическая активность альдостерона к ДОК и 11-дегидрокортикостерону соотносится как 25:1,0:0,1.

Альдостерон является одним из наиболее мощных натрийсберегающих гормонов. Для нормального функционирования организма сохранение натриевого баланса имеет такое же значение, как и поддержка оптимального водного баланса. Натрий является основным электролитом во внеклеточной жидкости. Он определяет осмоляльность плазмы, способствуя поддержанию внутрисосудистого объема [2].

У здоровых людей осмотическое давление внеклеточной жидкости составляет 270–290 мосм. Даже незначительное увеличение осмотического давления в плазме (< 1%) вызывает быстрый выброс антидиуретического гормона (АДГ) в кровь. У здорового человека уровень натрия в крови колеблется в пределах 135–145 ммоль/л.

В нормальном состоянии организм взрослого человека содержит примерно 3000 ммоль натрия. Большая часть его содержится во внеклеточной жидкости: в плазме крови и интерстициальной жидкости. Низкая внутриклеточная концентрация натрия (около 10 мэкв/л) обеспечивается работой натриево-калиевого насоса (Na^+ , K^+ -АТФазы), который осуществляет его обмен на внеклеточный калий.

Натриево-калиевый насос, локализованный на клеточных мембранах, представляет собой энергонезависимую систему, которая есть у клеток всех типов. Благодаря этой системе из клеток выводятся ионы натрия в обмен на ионы калия. Химический градиент, создаваемый высокой внеклеточной и низкой внутриклеточной концентрацией натрия, служит источником энергии для проникновения различных веществ в клетки [3].

Суточная физиологическая потребность натрия у детей составляет от 600 до 1700 мг (100–200 ммоль). Ежедневно теряется минимум 10 ммоль/л натрия. С питанием люди получают значительно больше натрия, чем необходимо организму. Почки выводят излишки его с мочой, поддерживая физиологическое равновесие.

Сохранение нормального баланса натрия в организме зависит от секреции альдостерона и функции желудочно-кишечного тракта. Высокое потребление натрия увеличивает объем сосудов, что подавляет секрецию ренина и образование ангиотензина II и снижает чувствительность альдостеронового ответа на ангиотензин II [4].

Примерно 95–99% натрия, проходящего процесс фильтрации в почечных клубочках, активно реабсорбируется в проксимальных канальцах. В ультрафильтрате дистального отдела нефрона его количество составляет 1–5%. Интенсивность реабсорбции в последующих отделах нефрона регулируется гормонами и главным образом альдостероном.

Альдостерон взаимодействует со специфическими внутриклеточными цитоплазматическими минералокортикоидными рецепторами (МКР). Образуются гормон-рецепторные комплексы, которые проникают в ядро клетки и связываются с ДНК [5].

Они регулируют транскрипцию генов, контролирующих синтез белков-переносчиков, участвующих в транспорте Na^+ , K^+ и Cl^- через клеточные мембраны.

Альдостерон активизирует реабсорбцию Na^+ и Cl^- в почечных канальцах за счет активации синтеза ферментов, стимулируя энергетическую эффективность натриевого насоса. Одновременно усиливается экскреция K^+ и H^+ в мочу. Аналогичное влияние альдостерон оказывает на железистые клетки слюнных, потовых желез и кишечника [6].

Задержка натрия приводит к увеличению объема циркулирующей крови (ОЦК) и артериального давления (АД). Вследствие усиленного обратного всасывания воды уменьшается диурез. Избыточная потеря с мочой протонов H^+ и NH_4^+ сдвигает кислотно-основное состояние крови в щелочную сторону.

В целом минералокортикоиды повышают тонус и работоспособность мышц, усиливают иммунную систему и оказывают противовоспалительное действие. Суточная секреция альдостерона составляет 150–250 мкг, а содержание в крови — 50–150 нг/л. Гормон транспортируется как в свободной (50%), так и связанной с белками (50%) формах. Период его полураспада составляет около 15 мин. Метаболизируется печенью и частично выводится с мочой [7].

Синтез и секреция альдостерона контролируется несколькими механизмами: активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), концентрацией K^+ , тогда как адренокортикотропный гормон (АКТГ), проопиомеланокортин (ПОМК), Na^+ , вазопрессин, дофамин, предсердный натрийуретический пептид (ПНУП), β -адренергические агенты, серотонин, соматостатин являются второстепенными модуляторами. ПНУП напрямую ингибирует секрецию альдостерона и блокирует стимулирующее действие ангиотензина II, калия и АКТГ, по крайней мере частично, препятствуя притоку внеклеточного кальция [8].

Главный (быстрый) механизм регуляции синтеза и секреции альдостерона связан с колебанием эффективного фильтрационного давления в афферентных сосудах клубочков почек, которое поддерживается РААС. Пусковым звеном РААС являются образование в юстагломерулярных клетках почки и выделение в кровь фермента ренина [3].

Синтез и секреция ренина увеличиваются при снижении содержания натрия и повышении уровня калия в крови, снижении кровотока через почки, повышении тонуса симпатической нервной системы и стимуляции катехоламинами β -адренорецепторов.

Попав в кровь, ренин превращает ангиотензиноген, циркулирующий в плазме крови, в ангиотензин I, который не имеет биологической активности. Затем последний при участии ангиотензинпревращающего фермента трансформируется в ангиотензин II.

Физиологическое действие ангиотензин II осуществляет через специфические ангиотензиновые рецепторы 1-го

типа (AT1), что активирует транскрипцию гена альдостеронсинтазы (*CYP11B2*), которая стимулирует секрецию альдостерона, а также его предшественников. Фермент альдостеронсинтаза катализирует последнюю стадию синтеза альдостерона из дезоксикортикостерона [9]. Ген этого фермента локализуется на хромосоме 8q24.3.

Натрий участвует в регуляции секреции альдостерона, главным образом опосредованно, через РААС, но он может и непосредственно влиять на клетки клубочковой зоны надпочечников. Уровень реабсорбции натрия в канальцах почек максимален у новорожденных и у грудных детей и прогрессивно снижается с возрастом. Так как реабсорбция натрия регулируется РААС, у здоровых новорожденных уровень ренина в 10–20 раз выше, чем у взрослых [10].

Высокое потребление натрия увеличивает объем сосудов, что подавляет секрецию ренина и образование ангиотензина II и снижает чувствительность альдостеронового ответа на ангиотензин II [4].

Медленный тип регуляции альдостерона, обеспечивая базальную его секрецию, зависит от баланса K^+ и Na^+ . Избыточный калий является мощным стимулятором секреции альдостерона, последний усиливает экскрецию калия почечными канальцами. Эта обратная связь является важным фактором гомеостаза калия [11].

Следует однако учитывать, что регуляция калиевого баланса процесс многофакторный, включающий как почечные (скорость клубочковой фильтрации, эффект альдостерона), так и внеклеточные (инсулин, β -адренергическая система) механизмы.

Отчасти секреция альдостерона зависит от АКТГ на начальных стадиях биосинтеза минералокортикоидов. Минералокортикоидные рецепторы к альдостерону обладают достаточно высоким сродством и к кортизолу, но для его действия требуется в 100 раз более высокая его концентрация [12].

АКТГ увеличивает секрецию альдостерона, связываясь с рецептором меланокортина-2 на поверхности клеток гломерулы, активируя аденилатциклазу и увеличивая внутриклеточный цАМФ. АКТГ влияет на начальных стадиях биосинтеза альдостерона. Секреция альдостерона и суточный ритм АКТГ совпадают — максимум выброса альдостерона в утренние часы.

У человека в геноме существуют два гена, кодирующих две разные изоформы фермента 11β -гидроксистероиддегидрогеназы: HSD11B1 и HSD11B2. Тип 1 изофермента находится в метаболических тканях целевых глюкокортикоидов (печени, жировой ткани, ЦНС и др.) и преобразует кортизон в активный кортизол, воздействующий на глюкокортикоидные рецепторы.

Тип 2 изофермента экспрессирован в тканях, специфически чувствительных к альдостерону. В данных тканях 11β -HSD-2 преобразует кортизол в кортизон, предотвращая ненужную активацию минералокортикоидных рецепторов.

Такой механизм, обеспечивающий специфичность рецепторов к альдостерону, существует в почках. Этот фермент представляет собой одну из двух изоформ, которая кодируется геном *HSD11B2* на 16-й хромосоме [13].

Суммарным биологическим эффектом индуцируемых альдостероном белков является увеличение реабсорбции ионов натрия, хлоридов и воды. Объем циркулирующей крови увеличивается. Напротив, экскреции калия, водорода и аммония возрастает, формируется сдвиг кислотно-щелочного состояния в сторону алкалоза.

Патогенез

Гипоальдостеронизм может быть первичным и вторичным. Дополнительно гипоальдостеронизм разделяют на три подвиды по особенностям развития:

- Изолированный гипоальдостеронизм — характеризуется дефицитом только минералокортикоидов.
- Сочетанный — сопровождается нарушением выработки и других гормонов коры надпочечников. Промежуточное положение занимает смешанный подвид.
- Псевдогипоальдостеронизм — невосприимчивость минералокортикоидных рецепторов (МКР) к альдостерону, синтез которого не изменен.

Изолированный гипоальдостеронизм — это селективная недостаточность секреции альдостерона при интактном биосинтезе кортизола. Недостаточность секреции альдостерона наблюдается при дефиците ферментов, ответственных за его синтез (недостаточность кортикостеронметилоксидазы I типа или недостаточность 18β -гидроксилазы, недостаточность альдостеронсинтазы (кортикостеронметилоксидазы II типа)), снижении функции клубочковой зоны (после длительного применения гепарина в больших дозах) или нарушении функции ренин-ангиотензинной системы (при идиопатическом гипоренинемическом гипоальдостеронизме).

Встречается в период новорожденности. Часто сопровождается высоким уровнем ренина в крови [14].

Гиперренинемический гипоальдостеронизм может сопутствовать больным, находящимся в критических состояниях (сепсис, большая кровопотеря, шок, тяжелая травма и др.). Кроме того, гиперренинемический гипоальдостеронизм

может быть следствием высвобождения таких цитокинов, как фактор некроза опухолей, интерлейкин-1, снижающих стимулирующее влияние ангиотензина II, АКТГ на синтез альдостерона.

Вторичный гипоальдостеронизм (ВГА) наблюдается у новорожденных и детей младшего возраста с инфекциями мочевыводящих путей, такими как пиелонефрит, и/или пороком развития мочевыделительной системы, вызывающим обструктивную уropатию.

ВГА встречается при системной красной волчанке, амилоидозе, множественной миеломе, неонатальном медуллярном некрозе, одностороннем тромбозе почечной вены, печеночной недостаточности. У таких больных активность ренина плазмы (АРП) повышена [15].

Эта форма может быть следствием угнетения РААС, дефицита АКТГ, применения некоторых лекарств (гепарин — подавляет синтез альдостерона; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) — угнетают синтез ангиотензина II, блокаторов ангиотензиновых рецепторов; спиролактон — блокирует эффекты альдостерона; избыточное использование минералокортикоидных препаратов — снижает проницаемость почечной канальцев для калия и блокирует его выведение) в течение длительного времени. Уровень ренина в большинстве случаев снижен [16].

Kuhnle и соавт. показали, что количество минералокортикоидных рецепторов при обструктивной уropатии было снижено в острой фазе, но восстанавливалось после успешной хирургической коррекции обструкции [17].

Причиной гипоренинового гипоальдостеронизма могут быть различные дефекты синтеза и секреции ренина: нарушение превращения неактивного ренина в активный, разрушение юстагломерулярного аппарата, дефекты симпатической иннервации почек, хроническое увеличение ОЦК. Предполагают, что нарушения синтеза и секреции ренина могут сочетаться с дефектами клубочковой зоны коры надпочечников, так как у многих больных уровень альдостерона не соответствует имеющейся гиперкалиемии.

До настоящего времени лишь в двух семьях обнаружены мутации в гене ренина, которые обусловили редкую наследственную (аутосомно-доминантный тип) болезнь почек. Медленно прогрессирующее хроническое заболевание почек привело к необходимости гемодиализа или трансплантации почки [18].

При недостатке альдостерона организм непрерывно теряет натрий, хлор и воду, в связи с чем уменьшается объем внеклеточной жидкости, а это приводит к гипотонии и тахикардии. Одновременная задержка K^+ и H^+ вызывает гиперкалиемию и метаболический ацидоз, дегидратацию, падение артериального давления и шок. Избыток калия уменьшает выброс ренина, снижается секреция альдостерона, усиливается экскреция калия почечными канальцами [19].

Гипоальдостеронизм в легкой форме может возникать при резком ограничении потребления натрия и у больных с пангипопитуитаризмом, так как для адекватного выброса альдостерона необходим неповрежденный гипофиз [20].

При высоком уровне калия деполяризация инактивирует натриевые каналы и открывает калиевые каналы. Гиперкалиемия является причиной нарушения электрической активности сердца и развития сердечных аритмий, вплоть до остановки в фазу диастолы [21].

Нозологические формы

Дефицит альдостеронсинтазы

При этой редкой аутосомно-рецессивной патологии нарушено превращение кортикостерона в альдостерон, так как этот фермент катализирует три ключевые реакции в синтезе альдостерона: 11-деоксикортикостерон — кортикостерон — 18-гидроксикортикостерон.

В большинстве случаев находят мутации гена *CYP11B2*, который кодирует ключевой фермент синтеза альдостерона 18-гидроксилазу, которая присоединяет гидроксильную группу к 18-гидроксикортикостерону. Этот ген высокой степени гомологичен гену *CYP11B1*, кодирующему фермент 11 β -гидроксилазу, который участвует в синтезе кортизола. Альдостеронсинтаза не влияет на синтез половых стероидов.

Раньше это заболевание делили на два типа, которые различаются только уровнем непосредственного предшественника альдостерона — 18-гидроксикортикостерона. При недостаточности фермента I типа его уровень снижен, а при недостаточности II типа — повышен. Это различие не зависит от характера мутаций и не имеет большого клинического значения.

У грудных детей с недостаточностью альдостеронсинтазы могут наблюдаться тяжелые нарушения электролитного обмена: гипонатриемия, гиперкалиемия и ацидоз. У таких больных повышена активность ренина плазмы и снижен уровень альдостерона. Иногда последний не достигает нижней границы нормы, но всегда не соответствует степени гиперкалиемии и гиперренинемии. Содержание кортикостерона часто повышено.

Однако, поскольку синтез кортизола не нарушен, заболевание протекает не столь тяжело, как при синдроме потери соли, характерном для врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) с недостаточностью 21-гидроксилазы. Некоторые случаи вообще не диагностируются. В дальнейшем такие больные отстают в физическом развитии.

Как уже отмечалось, у некоторых больных значительно возрастает уровень 18-гидроксикортикостерона, но и низкая его концентрация не исключает диагноза. У взрослых членов семьи больного, у которых также повышен уровень 18-гидроксикортикостерона, нарушения электролитного обмена отсутствуют. Провоцировать их может снижение уровня натрия (например, при подготовке к ирригографии).

Лечение сводится к подбору достаточного количества флудрокортизона (0,05–0,3 мг в сутки), обладающего минералокортикоидной и глюкокортикоидной активностью. Почти все груднички и дети раннего возраста нуждаются в пероральном приеме хлористого натрия (до 2 г в день). После нормализации активности ренина в плазме прием пероральных добавок натрия может быть прекращен. С возрастом симптомы потери соли обычно становятся менее выраженными и необходимость в лекарственной терапии отпадает [22].

Врожденная гипоплазия коры надпочечников (ВГКН)

Это редкая форма недостаточности надпочечников, которая встречается в виде спорадической, аутосомно-рецессивной и X-связанной форм и проявляется у новорожденных в виде синдрома потери соли. Эта патология встречается в основном у мальчиков и обусловлена мутацией гена *DAX1* (на хромосоме Xp21), участвующего в синтезе ядерных гормональных рецепторов. X-связанная форма врожденной гипоплазии надпочечников часто сочетается с мышечной дистрофией Дюшена и недостаточностью глицеринкиназы [20].

Клиника заболевания сцеплена с нарушением синтеза всех групп кортикостероидов — минералокортикоидов, глюкокортикоидов, андрогенов.

При тяжелой надпочечниковой недостаточности в первые часы и дни жизни ребенок вялый, аппетит снижен, появляются срыгивание, рвота, жидкий стул, вздутие живота. Нарастает эксикоз, цианоз, мраморность кожных покровов, тахикардия, глухость сердечных тонов, гипотермия, потеря сознания, судороги. Клинические проявления болезни обусловлены снижением биосинтеза альдостерона. Это приводит к потере натрия через почки, кишечник, потовые железы.

Данные симптомы являются ведущими, и часто ставится ошибочный диагноз острого кишечного токсикоза и эксикоза как инфекционного, так и ферментативного характера (лактазная недостаточность). У детей с ВГКН с рождения можно заметить пигментацию срединного шва пениса, кожи мошонки, срединной линии живота, ореолы сосков [20].

Указанные симптомы прогрессируют в течение нескольких суток и при отсутствии заместительной терапии приводят к летальному исходу. У мальчиков мутация гена *DAX1* является причиной вторичного гипогонадизма, тестикулы в мошонке отсутствуют.

При легкой форме клинические симптомы появляются в любом возрасте в виде задержки роста, отставании в массе тела, слабости, гиперпигментации. Физическое или психическое перенапряжение, вирусные и бактериальные инфекции, оперативные вмешательства могут провоцировать у таких больных аддисонический криз.

При гормональном обследовании выявляют повышение уровня АКТГ и активности ренина плазмы, снижение содержания альдостерона, кортизола, андрогенов в крови.

При остром кризе надпочечниковой недостаточности выявляют гиперкалиемию, гипонатриемию, гипохлоремию, гипогликемию, метаболический ацидоз, повышение гематокритного показателя, гиперкалиемию на ЭКГ.

В грудном возрасте следует проводить дифференциальный диагноз с врожденной дисфункцией коры надпочечников, пилоростенозом, кишечными инфекциями, сепсисом [23].

Приобретенная форма первичного гипоальдостеронизма

Эта форма может быть связана с дефектами биосинтеза альдостерона. Так, длительный прием гепарина может вызывать натрийурез и гиперкалиемию. Препараты гепарина подавляют синтез альдостерона, компенсаторно повышая активность ренина в плазме.

Низкие концентрации альдостерона в плазме с повышенной активностью ренина выявляются у очень тяжелых пациентов с сепсисом, пневмонией, перитонитом, печеночной недостаточностью и при длительном лечении гипотензивными препаратами.

Считают, что это связано не с каким-либо конкретным заболеванием или терапией, а с относительной

недостаточностью клубочковой зоны надпочечников. Уровень кортизола в плазме высокий, что отражает стрессовое состояние. Ответ на инфузию ангиотензина нарушается, и отношение 18-гидроксикортикостерона в плазме к альдостерону увеличивается, что указывает на селективную недостаточность кортикостеронметилоксидазы II типа [18].

Псевдогипоальдостеронизм

Это гетерогенная группа наследственных заболеваний (почечный солевой диабет), вызванная нарушением реабсорбции ионов натрия вследствие низкой чувствительности минералокортикоидных рецепторов канальцевого эпителия почек к альдостерону.

Псевдогипоальдостеронизм 1-го типа

Псевдогипоальдостеронизм 1-го типа (ПГА1) — генетически обусловленное заболевание, при котором почечные канальцы не способны увеличивать экскрецию ионов калия и реабсорбцию ионов натрия и хлорида под влиянием альдостерона вследствие низкой чувствительности рецепторов канальцевого эпителия к альдостерону. Вместе с натрием организм теряет значительный объем жидкости (полиурия), развиваются дегидратация, солевое истощение, дистрофия. Содержание натрия в плазме крови всегда ниже 130 ммоль/л. При этом функции почек и надпочечников в норме [24].

Гипонатриемия и гиповолемия стимулируют избыточную секрецию альдостерона, однако, несмотря на перенапряжение минералокортикоидной функции коры надпочечников, реабсорбция натрия в почках остается сниженной. В отличие от ВГКН и надпочечниковой недостаточности при псевдогипоальдостеронизме резко повышен уровень ренина и альдостерона.

Первичные тубулопатии, проявляющиеся состоянием псевдогипоальдостеронизма, чаще обнаруживаются у детей в периоде новорожденности и грудном возрасте. У детей старшего возраста почечный солевой диабет развивается чаще как вторичный в связи с пиелонефритом [25].

Выявлены две формы ПГА1.

Аутосомно-доминантная ренальная форма (OMIM 600983) — мутации гена *MLR (NR3C2, 4q31.1)* минералокортикоидных рецепторов главных клеток собирательных трубочек. У некоторых пациентов в процесс вовлекаются потовые и слюнные железы, эпителий толстой кишки [26].

Аутосомно-рецессивная полиорганная форма (OMIM 600761) — мутации в генах, кодирующих α -, β -, γ -субъединицы натриевых эпителиальных каналов (ENaC) собирательных трубочек (*SCNN1A, SCNN1B, SCNN1G, 12p13, 6p13*). Дефект транспорта натрия во многих органах, содержащих эпителиальные натриевые каналы, — в почках, легких, кишечнике, экзокринных железах.

Аутосомно-рецессивный ПГА1 проявляется в неонатальном периоде с гипонатриемией, вызванной полиорганной потерей соли, включая почки, толстую кишку, потовые и слюнные железы. При этой форме типично повышение натрия и хлоридов в поте, слюне, кале. При этой форме потеря соли отмечаются сразу после рождения, возможен летальный исход. Этот вариант сохраняется и у взрослых пациентов.

Из диеты исключаются калийсодержащие продукты. Восполнение соли: введение NaCl до 1,5 г/кг/сут (до 50 ммоль/кг/сут), доза подбирается индивидуально, исходя из суточных потерь натрия с мочой, уровней натрия, калия в крови, показателей альдостерона и активности ренина в плазме. У детей первых двух лет жизни дозы хлорида натрия, как правило, варьируют от 4 г/сут до 12 г в сутки. В большинстве случаев с возрастом потребность в соли значительно снижается. Коррекция метаболического ацидоза проводится бикарбонатом натрия (4% раствор: 1 мл — 0,5 ммоль) 1–4 ммоль/кг/сут [27].

Описан транзиторный синдром гиперкалиемии и метаболического ацидоза без потери соли у ребенка грудного возраста. Его рассматривают как вариант ренального ПГА1. Способность подкислять мочу после нагрузки кислотами при заболевании сохранена, но экскреция кислот почками снижена в связи с очень низкой экскрецией аммония. Хотя снижение продукции аммония обусловлено самой гиперкалиемией, в механизме развития этой формы ключевую роль играет дефицит альдостерона или резистентность к нему почечных канальцев.

Для этой формы в клинике типична полиурия, полидипсия, эпизоды дегидратации, задержка физического развития, артериальная гипотензия.

Подтверждает диагноз выявление гипонатриемии, гиперкалиемии, метаболического ацидоза, повышение активности ренина и уровня альдостерона в плазме. В возрасте 1–2 лет может наступить улучшение, возможно, за счет улучшения ренального тубулярного ответа на минералокортикоиды [28].

Псевдогипоальдостеронизм 2-го типа (синдром Гордона)

Псевдогипоальдостеронизм 2-го типа (синдром Гордона) — аутосомно-доминантное заболевание, в основе которого лежат активирующие мутации в генах *WNK4*, *WNK1*, *KLHL3*, *CUL3*, кодирующих серин-треониновые киназы, расположенные в дистальных отделах нефрона, ответственные за транс- и парацеллюлярное движение хлора, что вторично приводит к повреждению секреции калия и водорода [29].

11 β -HSD-2 деактивирует кортизол в почках. Кортизол действует на те же рецепторы, что и альдостерон, и в отсутствие 11 β -HSD-2 избыточное воздействие приводит к проявлениям, дублирующим проявления гиперальдостеронизма: гипокалиемии и сильному повышению давления. Название этого расстройства — синдром кажущегося избытка минералокортикоидов.

Большие дозы глицирризиновой и глицирретиновой кислот в экстракте лакрицы могут ингибировать 11 β -HSD-2, также приводя к псевдогиперальдостеронизму.

Повышена реабсорбция хлорида натрия в толстом восходящем колоне петли Генле, что приводит к нарушению секреции калия и водорода в кортикальных собирательных трубочках.

Болезнь характеризуется артериальной гипертензией из-за задержки натрия и гиперкалиемией с метаболическим ацидозом из-за нарушения экскреции калия и кислоты.

В анализах крови выявляется гиперкалиемия, метаболический ацидоз, снижение активности ренина, нормальная или низкая концентрация альдостерона плазмы (при нормальном уровне креатинина в крови). При этом заболевании ген, кодирующий рецептор минералокортикоидов, не изменен.

Ограничение потребления поваренной соли и назначение диуретиков (тиазиды) уменьшают гиперволемию и повышают уровень ренина и альдостерона.

Синдром Лиддла (псевдоальдостеронизм)

Синдром Лиддла (псевдоальдостеронизм) (OMIM 177200) — наследственное заболевание, характеризующееся ранним дебютом тяжелой артериальной гипертензии, в сочетании с низкими уровнями активности ренина и альдостерона плазмы, гипокалиемией и метаболическим алкалозом [30].

Аутосомно-доминантный тип наследования — мутации генов *SCNN1B*, *SCNN1G* (локус 16p12.2), которые приводят к нарушению структуры β - и γ -субъединиц амилорид-чувствительных эпителиальных натриевых каналов (ENaC) связующих канальцев и главных клеток кортикальных собирательных трубок. Замедление деградации ENaC проявляется избыточной реабсорбцией натрия и потерей калия. Избыточная реабсорбция натрия ведет к артериальной гипертензии вследствие увеличения объема циркулирующей крови, что подавляет секрецию ренина и альдостерона.

Заболевание проявляется тяжелой артериальной гипертензией, быстрой утомляемостью, тахикардией, мышечной гипотонией, полиурией, отставанием в психическом и физическом развитии.

Подтверждает диагноз наличие гипокалиемии, метаболического алкалоза, низких показателей активности АРП и альдостерона плазмы.

Больным рекомендуется ограничение потребления соли. Назначают калийсберегающие диуретики (амилорид, триамтерен), которые нормализуют АД и метаболические нарушения.

Несвоевременная диагностика синдрома Лиддла и отсутствие адекватной терапии тяжелой артериальной гипертензии могут привести к развитию хронической болезни почек. При формировании хронической почечной недостаточности проводится их пересадка.

Врожденная дисфункция коры надпочечников

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН, врожденная вирилизирующая гиперплазия коры надпочечников, адреногенитальный синдром) — группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленных дефектом одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в синтезе кортизола и/или альдостерона [31].

При некоторых формах ВДКН (липоидная гиперплазия надпочечников, дефицит 11 α -гидроксилазы, дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы, дефицит 21-гидроксилазы) отмечается дефицит минералокортикоидов, проявляющийся сольтеряющим синдромом.

Надпочечники секретируют стероиды, единым субстратом которых является холестерин. Под влиянием 11 α -гидроксилазы из него образуются все предшественники кортикостероидов. При дефекте этого фермента нарушается синтез всех гормонов коры надпочечников — глюкокортикоидов, минералокортикоидов, андрогенов.

Дефицит кортизола по принципу отрицательной обратной связи стимулирует секрецию АКТГ, что служит

причиной гиперплазии коры надпочечников. Избыток АКТГ приводит к усилению стероидогенеза. При многих формах ВГКН усиливается секреция надпочечниковых андрогенов, что приводит к вирилизации больных женского пола.

Липоидная гиперплазия надпочечников

Заболевание связано с дефектом StAR протеина, представляющего собой транспортный белок, обеспечивающий доставку холестерина в митохондрии клеток коры надпочечников и гонад. Ген STAR находится на коротком плече 8-й хромосомы в локусе 8p11.23. Этот протеин играет ключевую роль в превращении холестерина в прегненолон [32].

В коре надпочечников он осуществляет первый этап биосинтеза стероидных гормонов. Мутация этого гена вызывают редкую форму врожденной гиперплазии надпочечников — липоидную гиперплазию.

При недостаточности этого фермента блокируется синтез альдостерона, кортизола, андрогенов. Повышен уровень АКТГ и активность ренина плазмы. Заболевание манифестирует симптомами сольтеряющего криза уже в течение первых двух недель жизни. Практически все больные умирают в первые дни после рождения.

У девочек формирование наружных и внутренних гениталий не нарушено. У мальчиков они сформированы полностью по женскому типу.

На аутопсии выявляются гипертрофированные надпочечники с высоким содержанием липидов (преобладает холестерин). Гормональных маркеров этой патологии нет.

Для верификации диагноза необходимо молекулярно-генетическое исследование, которое обнаруживает мутацию в гене STAR.

Дефицит 11 α -гидроксилазы (20,22-десмолазы)

Липоидная гиперплазия надпочечников вследствие недостаточности фермента P450c11a1. В основе заболевания лежат дефекты гена *CYP11A1* (15q23-q24), кодирующего фермент P450c11a1, экспрессируемый во всех стероидогенных тканях и необходимый для осуществления первого этапа биосинтеза стероидных гормонов — превращения холестерина в прегненолон.

При дефиците P450c11a1 имеет место полное нарушение синтеза всех классов стероидов как в надпочечниках, так и в гонадах. Механизм развития заболевания и клиническая картина сходны с дефицитом белка StAR. Описаны случаи стертых форм.

Болезнь обычно проявляется у новорожденных тяжелой надпочечниковой недостаточностью (возможно развитие признаков недостаточности надпочечников до 6 месяцев). Примерно треть грудных детей с этим ферментативным дефицитом выживает. Так как стероидогенез в половых железах нарушен, дети с генетическим как мужским, так и женским полом имеют женский фенотип. Гормональных маркеров нет [31].

Диагноз ставится на основании молекулярно-генетического исследования гена *CYP11A1*.

Лечение заключается в заместительной гормональной терапии. Корректируется уровень глюкокортикоидов и минералокортикоидов.

Дефицит фермента 11 β -гидроксилазы

Врожденная недостаточность 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы приводит к развитию синдрома мнимого избытка минералокортикоидов, который служит причиной минералокортикоидной гипертензии.

11 β -гидроксилаза — это фермент, локализованный в митохондриях клеток пучковой зоны коры надпочечников, превращающий 11-дезоксикортизол в кортизол и 11-дезоксикортикостерон (11-ДОК) в кортикостерон [33]. Этот белок кодируется геном *CYP11B1* (8q21).

Дефицит этого фермента ведет к снижению концентрации кортизола, что приводит к активизации синтеза АКТГ. Последний чрезмерно стимулирует уже внутриутробно кору надпочечников. В результате происходит изменение синтеза стероидных гормонов в сторону гормонов, синтезирующихся без участия 11 β -гидроксилазы: 11-дезоксикортикостерон, дегидроэпиандростерон, андростендион.

11-дезоксикортикостерон и его метаболиты обладают минералокортикоидной активностью. Избыток этих гормонов вызывает задержку натрия и воды в организме. Усиливает задержку натрия и 18-гидроксильированный метаболит 11-дезоксикортикостерона. При этом активность РААС снижается по типу обратной связи.

Гипернатриемия, гипervолемия приводят к повышению АД. Однако артериальная гипертензия чаще выявляется после 3–4 лет в связи с редким измерением этого показателя у детей.

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 артериальная гипертензия 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 [34].

Диагноз устанавливают с помощью измерения базального и стимулированного АКТГ уровня 11-дезоксикортизола, 11-дезоксикортикостерона и андрогенов. При этой патологии уровень 11-дезоксикортизола повышен в 10–40 раз, а базальный уровень 11-дезоксикортикостерона — в 10–15 раз.

Для подтверждения диагноза определяют содержание тетрагидро-11-дезоксикортизола, тетрагидро-11-дезоксикортикостерона (основные метаболиты 11-ДОК). Показатели альдостерона и активность ренина плазмы часто снижены, может наблюдаться гипокалиемия. Обязательна визуализация надпочечников (УЗИ, КТ, МРТ), с помощью которой выявляют их гиперплазию.

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 3 β -гидроксилазы

Дефицит 3 β -гидроксилазы (микросомального фермента) приводит к снижению синтеза кортизола, альдостерона, а также половых гормонов. Ген *HSD3B2*, кодирующий белок 2-го типа, расположен на коротком плече 1-й хромосомы (1p13.1). Он катализирует образование прогестерона из прегненолона, 17-гидроксипрогестерона (17-ОКП) из 17-гидроксипрегненолона и андростендиона из дегидроэпиандростерона (ДГЭА). Мутации этого гена приводят к ВДКН.

У новорожденных обоих полов при недостаточности фермента 3 β -HSD выявляется клиническая картина сольтеряющего синдрома различной степени тяжести (эксикоз, быстрое развитие нарушений центральной гемодинамики). Секретируемый в избытке ДГЭА обладает слабой андрогенной активностью, однако в периферических тканях возможен его частичный переход в андростендион и тестостерон.

У больных мальчиков имеются нарушения половой дифференцировки: от мужского фенотипа с гипоспадией до почти нормального женского фенотипа. Вторичные половые признаки могут развиваться нормально, но обычно отмечается гинекомастия. Вирилизация наружных гениталий (гипертрофия клитора без формирования уrogenитального синуса) у новорожденных девочек обусловлена повышенной секрецией дегидроэпиандростерона надпочечниками во внутриутробном периоде. При рождении она соответствует II–III степени по Прадеру.

Лабораторными признаками при классической сольтеряющей форме являются гиперкалиемия, гипонатриемия, гипогликемия. Уровень АКТГ, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, прегненолон, 17-гидроксипрегненолон, ДГЭА, активность ренина плазмы в крови значительно повышены. Содержание прогестерона, 17-гидроксипрогестерона (17-ОП), кортизола, альдостерона, тестостерона снижено. Пробы с АКТГ проводятся только после нормализации состояния ребенка [35].

При ультразвуковой визуализации устанавливается двусторонняя гиперплазия надпочечников, внутренние гениталии гипоплазированы. Диагноз подтверждается при выявлении мутаций в гене *HSD3B2*. У некоторых пациентов имеется улучшение при подавлении надпочечникового стероидогенеза дексаметазоном [36].

Дефицит фермента 21-гидроксилазы (P450c21)

Дефицит фермента 21-гидроксилазы (P450c21). Выделяют две основные формы: сольтеряющую и простую вирильную.

Дефицит 21-гидроксилазы, самая частая причина ВДКН (более 90% случаев), обусловлен мутацией в гене *CYP21* (*CYP21A2*, *CYP21B*), находящемся в HLA-комплексе на коротком плече 6-й хромосомы (6p21.3).

Распространенность классических форм дефицита 21-гидроксилазы составляет от 1:10 000 до 1:20 000 новорожденных в мире. По данным неонатального скрининга в РФ распространенность составляет 1:9500. Установлена корреляция между фенотипом и генотипом при ВДКН, вызванной дефицитом 21-гидроксилазы. Делеции и большие генные конверсии приводят к развитию сольтеряющей формы [35].

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Частота гетерозиготного носительства и стертых

неклассических форм в некоторых популяциях составляет 1:30. Дефицит 21-гидроксилазы приводит к недостаточной продукции кортизола, повышению уровня АКТГ, гиперплазии коры надпочечников и усилению секреции надпочечниковых андрогенов, биосинтез которых не зависит от дефицита данного фермента.

Нарушение синтеза 11-дезоксикортикостерона из прогестерона приводит к дефициту альдостерона. Минералокортикоидная недостаточность различной степени выраженности встречается у 75% новорожденных.

При активности фермента менее 1% развивается классическая сольтеряющая форма заболевания, для которой характерно наличие минералокортикоидной и глюкокортикоидной недостаточности и выраженного избытка андрогенов. Заболевание протекает с клиникой кризов острой надпочечниковой недостаточности, которые наблюдаются в первые дни и недели жизни, но могут возникать позже на фоне сопутствующей патологии.

Наличие выраженного сольтеряющего компонента представляет серьезную угрозу ребенку с первых дней жизни, так как быстро нарастает гиперкалиемия, гипонатриемия и гипернатриурия. Нарастают срыгивания, рвота, боль в животе, диарея, прогрессирует дегидратация, развиваются сухость слизистых оболочек, потеря веса, вялость, угнетение сознания.

При отсутствии терапии температура падает, развивается метаболический ацидоз, коллапс, кардиогенный шок. При легких проявлениях сольтеряющей формы ВДКН клинические проявления провоцируются интеркуррентными заболеваниями.

При рождении наружные половые органы девочек имеют бисексуальное строение: различная степень гипертрофии клитора, сращенные большие половые губы напоминают мошонку, что формирует единое мочеполовое отверстие у основания клитора (урогенитальный синус). У некоторых больных внутриутробная андрогенизация настолько выражена, что наружные гениталии чрезвычайно сходны с мужскими и нередко девочкам при рождении присваивается мужской гражданский пол.

Формирование наружных половых органов у мальчиков происходит по изосексуальному типу. У них отмечается увеличение полового члена, морщинистость мошонки, пигментация срединного шва пениса, кожи мошонки, срединной линии живота, ореолы сосков.

В последующей жизни повышенная андрогенизация ускоряет костное созревание, что обуславливает конечную низкорослость.

Характерными лабораторными признаками являются гипонатриемия, гиперкалиемия, гипогликемия. Уровни АКТГ, ДГЭА-сульфата, тестостерона повышены. Гормональным маркером дефицита 21-гидроксилазы является уровень 17-оксипрогестерона, определенный в утренней крови, а дефицита минералокортикоидов при сольтеряющей форме — повышение активности ренина плазмы. Отношение активность ренина плазмы/альдостерон повышено.

При ультразвуковом исследовании выявляют гиперплазию надпочечников, внутренние гениталии соответствуют генотипу.

Генетическое тестирование применяется как второй этап в сомнительных случаях и в качестве семейного генетического консультирования.

Лечение глюкокортикоидами и минералокортикоидами подавляет избыточную секрецию АКТГ.

Вторичный гипоальдостеронизм

Вторичный гипоальдостеронизм — это форма почечной резистентности к альдостерону. Причиной могут быть заболевания почек, медикаментозное лечение. Вторичный гипоальдостеронизм может быть следствием угнетения системы ренин-ангиотензин, дефицита АКТГ, злоупотребления минералокортикоидными препаратами. Подобные случаи описаны при обструктивной уропатии, тубулоинтерстициальном нефрите, тяжелом пиелонефрите, серповидно-клеточной нефропатии, системной красной волчанке, амилоидозе, множественной миеломе, неонатальном медуллярном некрозе, одностороннем тромбозе почечной вены, печеночной недостаточности. Клинические проявления и лабораторные данные схожи с ПГА [37].

Встречается у новорожденных и детей младшего возраста с инфекциями мочевыводящих путей и пороками мочевыделительной системы, вызывающими обструктивную уропатию.

Очень высокое соотношение альдостерона и калия в плазме вместе с уменьшенными значениями К/Na в моче свидетельствует о том, что гипонатриемия и гиперкалиемия являются результатом недостаточной реакции почечных канальцев на эндогенные минералокортикоиды. Количество последних при обструктивной уропатии снижается в острой фазе, но возвращается к норме после успешной хирургической коррекции [17].

Такие дети отстают в физическом развитии. Острое ухудшение общего состояния, связанное с основным заболеванием, может сопровождаться рвотой, диареей, полиурией, обезвоживанием, недостаточностью

периферического кровообращения, повышением уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови, гиперкалиемией.

Лабораторными особенностями являются гипонатриемия, гиперкалиемия, метаболический ацидоз, повышение концентрации альдостерона в плазме и активности ренина в плазме, парадоксально повышенное содержание натрия и снижение выведения калия с мочой.

Клиническая картина

Гипоальдостеронизм в клинике ставится редко. С одинаковой частотой болеют как взрослые, так и дети. Она представлена тремя характерными симптомами: артериальной гипотензией, гиперкалиемией, гиповолемией. Однако ни один из них не является абсолютным.

Синдром сопровождается общей дегидратацией тканей (сухость кожи и слизистых оболочек, уменьшение слюно- и потоотделения). Общий баланс солей и электролитов нарушается. Гипоосмолярное обезвоживание опасно критическим снижением артериального давления и ЧСС.

Неадекватное восполнение потери жидкости сопровождается общей слабостью, головными болями, тошнотой, рвотой, лихорадкой, судорогами, тахикардией, повышением гематокрита, коллаптоидными состояниями или психомоторным возбуждением.

Наиболее опасным осложнением является повышение уровня калия. Клинические симптомы и их выраженность в большей мере определяются не столько степенью гиперкалиемии, сколько скоростью ее наступления. У больных, страдающих хронической почечной недостаточностью в течение нескольких лет, гиперкалиемия нарастает очень медленно. Поэтому зачастую у них отсутствуют какие-либо симптомы вследствие приспособления к ионному дисбалансу [7].

Основные симптомы гиперкалиемии включают мышечную слабость, быстрое наступление утомляемости, затруднение дыхания вследствие слабости дыхательных мышц. Во время физической нагрузки может возникнуть боль в мышцах. Иногда гипотония мышц бывает настолько выраженной, что больному трудно подняться с постели. Неврологические симптомы обычно ограничиваются сонливостью, парестезиями (ощущения покалывания, ползания мурашек) пальцев рук и ног.

Особенно токсичный эффект гиперкалиемии оказывает на сердце. Главные кардиологические симптомы — замедление пульса, иногда приступы учащенного сердцебиения. У некоторых пациентов возникает боль в грудной клетке, напоминающая инфаркт миокарда, полная атриовентрикулярная (AV) блокада, фибрилляция желудочков, асистолия.

На ЭКГ выявляются заострение зубца Т, увеличение интервала PQ, расширение комплекса QRS, замедление AV-проводимости, исчезновение зубца Р.

Атония мышц желудочно-кишечного тракта проявляется чувством тяжести в эпигастральной области, ощущением переполнения желудка, запорами. Из-за того что чувствительность к инсулину возрастает, возникают приступы гипогликемии.

Лабораторная диагностика основывается на низком уровне альдостерона, гиперкалиемии (6–8 мэкв/л), иногда гипонатриемии, повышении коэффициента натрий/калий в моче и слюне, нормальном или повышенном уровне кортизола, 17-оксикортикостероидов в крови. АРП зависит от формы заболевания: при псевдогипоальдостеронизме отмечается высокий уровень альдостерона и АРП. На ЭКГ регистрируются признаки гиперкалиемии.

Дифференциальная диагностика

Изолированный гипоальдостеронизм как самостоятельный клинический синдром следует дифференцировать с гипоальдостеронизмом, развившемся на фоне сахарного диабета, хронической болезни почек, с некоторыми формами врожденной дисфункции коры надпочечников, с гипоальдостеронизмом при синдроме отмены после длительного приема минералокортикоидов и других препаратов, блокирующих синтез альдостерона.

Необъяснимая гиперкалиемия с комплексом кардиоваскулярных нарушений и ортостатическая гипотония неясного генеза требуют исключения хронической болезни почек, протекающей с синдромом гипоальдостеронизма. Диагноз подтверждают низкая активность ренина и низкая концентрация альдостерона в плазме.

Если пациенты длительно принимают ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов или гепарин, им рекомендован регулярный мониторинг уровня калия.

Лечение

Терапевтическая тактика должна учитывать возраст пациента и сопутствующие симптомы. Основные лечебные мероприятия при гипоальдостеронизме — прием минералокортикоидов. Они жизненно необходимы для того, чтобы поддерживать водно-электролитный баланс и, соответственно, контролировать артериальное давление.

Стартовая доза флудрокортизона (Кортинеффа) составляет 0,05–0,20 мг в сутки. У новорожденных детей потребность в минералокортикоидах самая высокая и составляет 0,1–0,3 мг в сутки. Таким детям требуется добавление к молочному продукту 1–2 г поваренной соли в сутки. Для оценки адекватности и коррекции дозы Кортинеффа следует ориентироваться на верхнюю границу или несколько выше активности ренина плазмы [38].

Глюкокортикоиды даже в очень больших дозировках неэффективны, особенно в периоды обострения.

Напротив, основным принципом в терапии всех форм ВДКН является назначение глюкокортикоидов, которые позволяют заместить дефицит кортизола, тем самым подавить избыточную секрецию АКТГ. В результате чего снижается продукция надпочечниками тех стероидов, которые синтезируются в избытке при конкретном ферментативном блоке.

Лечение псевдогипоальдостеронизма включает только введение натрия хлорида, так как почки «ускользают» от минералокортикоидного влияния соответствующих препаратов.

Необходимо исключить продукты, содержащие много калия. Не назначать лекарственные препараты, поддерживающие гиперкалиемию: β-адренергические антагонисты, ингибиторы циклооксигеназы, ингибиторы АПФ, гепарин и калийсберегающие диуретики.

Диуретики являются начальным лечением для пациентов, у которых есть расстройства, связанные с задержкой натрия (такие как гипертония и застойная сердечная недостаточность).

Вторичный гипоальдостеронизм на фоне пиелонефрита и/или врожденной аномалии почек быстро исчезает после начала лечения этих заболеваний.

Литература

1. Дедов И. И., Петеркова В. А. Справочник детского эндокринолога. М.: Литтерра, 2014. 528 с.
2. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство). М.: Медицина, 2002. 751 с.
3. Spat A., Hunyady L. Control of aldosterone secretion: A model for convergence in cellular signaling pathways // *Physiological Review*. 2004. № 84. P. 489–539.
4. Hollenberg N. K., Chenitz W. R., Adams D. F. et al. Reciprocal influence of salt intake on adrenal glomerulosa and vascular response to angiotensin II in normal man // *J Clin Invest*. 1974, 54: 34–42.
5. 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.
6. Mangelsdorf D. J. et al. Overview: The nuclear receptor superfamily: The second decade // *Cell*. 1995. Vol. 83. P. 835–839.
7. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. Ф. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 432 с.
8. Chartier L., Schiffrin E. L. Role of calcium in effects of atrial natriuretic peptide on aldosterone production in adrenal glomerulosa cells // *Am J Physiol*. 1987, 252: E485–E491.
9. Федеральные клинические рекомендации — протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте. 2013. 14 с.
10. Torpy D. S., Stratakis C. A., Chrousos G. P. Hyper- and hypoaldosteronism // *Vitam Horm*. 1999, 57, 177–216.
11. Quinn S. J., Williams G. H. Regulation of aldosterone secretion // *Ann Rev Physiol*. 1988, 50: 409–429.
12. Kojima I., Kojima K., Rasmussen H. Role of calcium and cAMP in the action of adrenocorticotropin on aldosterone secretion // *J Biol Chem*. 1985, 269: 4248–4256.
13. Seckl J. R. 11β-Hydroxysteroid dehydrogenase in the brain: a novel regulator of glucocorticoid action? // *Front Neuroendocrinol*. 1997. January (vol. 18, no. 1). P. 49–99. DOI: 10.1006/frne.1996.0143. PMID 9000459.
14. Полин Р. А., Спитцер А. Р. М. Секреты неонатологии и перинатологии. М., 2011. 624 с.
15. Steven B. Magill Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Mineralocorticoid Disorders, American Physiological Society // *Comprehensive Physiology*. 2014, № 4, p. 1083–1119.
16. O'Kelly R., Magee F., McKenna T. J. Routine heparin therapy inhibits adrenal aldosterone production // *J Clin Endocrinol Metab*. 1983, 53: 108–112.
17. Kuhnle U., Guariso G., Sonuga M. et al. Transient pseudohypoaldosteronism in obstructive renal disease with transient reduction of lymphocytic aldosterone receptors // *Results in two affected infants*. *Horm Res*. 1993, 39: 152–155.
18. Bogdanovic R., Stajic N., Putnic J. et al. Transient type 1 pseudo-hypoaldosteronism: report on a eight-patient series and literature review // *Pediatric Nephrol*. 2009, 24: 2167–2175.
19. Williams G. H., Duray R. G. Regulation of aldosterone secretion. In: Genest J, Künchel O, Hamet P, et al. Eds. *Hypertension: Physiology and Treatment*. 2nd ed. New York. McGraw-Hill, 1983. P. 320–327.
20. Клинические рекомендации по ведению и терапии новорожденных с заболеваниями надпочечников (проект). 2016. 47 с.

21. Quinn S. J., Williams G. H. Regulation of aldosterone secretion // *Ann Rev Physiol.* 1988, 50: 409–429.
22. Jessen C. L., Christensen J. H., Birkebaek N. H. et al. Homozygosity for a mutation in the CYP11B2 gene in a infant with congenital corticosterone methyl oxidase deficiency type II // *Acta Paediatr.* 2012, 101: e519–e525.
23. Неонатология. Учебное пособие в 2 т. / Ред. Н. П. Шабалов. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 640 с.
24. Mayan H., Vered I., Mouallem M. et al. Pseudohypoaldosteronism type II: marked sensitivity to thiazides, hypercalciuria, normomagnesemia, and low bone mineral density // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87 (7): 3248–3254.
25. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с тубулопатиями. 2015. 30 с.
26. Riepe F. G. Clinical and Molecular Features of Type 1 Pseudohypoaldosteronism // *Horm. Res.* 2009; 72 (1): 1–9.
27. Amin N., Alvi N. S., Barth J. H. et al. Pseudohypoaldosteronism type 1: clinical features and management in infancy // *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep.* 2013; 2013: 130010.
28. Mayan H., Vered I., Mouallem M. et al. Pseudohypoaldosteronism type II: marked sensitivity to thiazides, hypercalciuria, normomagnesemia, and low bone mineral density // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87 (7): 3248–3254.
29. Детская нефрология: практическое руководство / Под ред. Э. Лоймана, А. Н. Цыгина, А. А. Саркисяна. М.: Литтерра, 2010. 400 с.
30. Hansson J. H., Nelson-Williams C., Suzuki H. et al. Hypertension caused by a truncated epithelial sodium channel α subunit: genetic heterogeneity of Liddle syndrome // *Nature Genetics.* 1995, № 11, p. 76–82.
31. 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.
32. Sugawara T., Holt J. A., Driscoll D., Strauss J. F., III, Lin D., Miller W. L., Patterson D., Clancy K. P., Hart I. M., Clark B. J., Stocco D. M. Human steroidogenic acute regulatory protein: functional activity in COS-1 cells, tissue-specific expression, and mapping of the structural gene to 8p11.2 and a pseudogene to chromosome 13 // *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1995, 92: 4778–4782.
33. Ионова Т. А., Зубкова Н. А., Тюльпаков А. Н., Нижник А. Н., Савельева Л. В. Неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников, обусловленная дефицитом 11 β -гидроксилазы: описание 3 клинических случаев // *Проблемы эндокринологии.* 2013; 59 (3): 36–44.
34. Kelestimur F., Sahin Y., Ayata D., Tutus A. The prevalence of non-classic adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency among hirsute women in a Turkish population // *Clin Endocrinol (Oxford).* 1996; 45: 4: 381–384.
35. Федеральные клинические рекомендации (проект) «Диагностика и лечебно-профилактические мероприятия при врожденной дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом возрасте». 2016, 27 с.
36. Лавин Н. Эндокринология / Пер. с англ. В. И. Кандрор. М.: Практика, 1999.
37. Zipser R. D., Davenport M. W., Martin K. L. et al. Hyperreninemic hypoaldosteronism in the critically ill: a new entity // *J Clin Endocrinol Metab.* 1981, 53: 867–873.
38. Карева М. А. Терапия минералокортикоидной недостаточности у детей // *Фармакинетика.* 2008, № 17, 36–40.

В. В. Смирнов¹, доктор медицинских наук, профессор

А. Э. Сапарова

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва

1 Контактная информация: smirnov-web@mail.ru

DOI: 10.26295/OS.2020.87.63.001

Синдром гипоальдостеронизма у детей и подростков/ В. В. Смирнов, А. Э. Сапарова

Для цитирования: Лечащий врач № 3/2020; Номера страниц в выпуске: 7-16

Теги: гипоминералокортицизм, альдостеронопения, минералокортикоиды, гормоны
