ТЕРАПИЯ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ

М.А. Карева
Институт детской эндокринологии
ФГУ "Эндокринологический научный центр", Москва

Рассматриваются различные аспекты патогенетической терапии минералокортикоидной недостаточности у детей. Представлены этиологические и патогенетические механизмы развития гипоальдостеронизма. Дается характеристика отдельных нозологических форм минералокортикоидной недостаточности, обсуждаются особенности терапии при каждой из этих форм. Особое внимание уделяется принципам коррекции заместительной терапии у детей.

Недостаточность минералокортикоидных гормонов коры надпочечников представляет непосредственную угрозу для жизни, особенно у детей. Своевременная диагностика и адекватное лечение позволяют не только сохранить жизнь, но и создать все условия для нормального развития ребенка.

Физиология минералокортикоидов

Основным стероидом, обладающим минералокортикоидной активностью, является альдостерон, секретируемый в клубочковой зоне надпочечников. Его роль заключается в поддержании водно-электролитного гомеостаза. Воздействуя на минералокортикоидный рецептор в дистальных отделах нефрона, альдостерон стимулирует реабсорбцию ионов натрия, экскрецию ионов калия и водорода. Повышение реабсорбции натрия вызывает увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК) и, следовательно, повышение артериального давления.

Альдостерон синтезируется из холестерина путем последовательного превращения в шесть этапов. Причем первые четыре этапа являются общими для синтеза альдостерона и синтеза кортизола, и только две финальные стадии специфичны для клубочковой зоны, производящей альдостерон. Специфическим ферментом для клубочковой зоны является P450c18 (P450aldo), который осуществляет гидроксилирование в 18-м положении и дегидрирование в 18-м положении [1, 2]. Дефицит фермента P450c18 приводит к изолированной минералокортикоидной недостаточности, тогда как дефицит ферментов начальных этапов биосинтеза – к сочетанному дефициту глюко- и минералокортикоидов.

Синтез и секреция альдостерона регулируются двумя путями. Медленный тип регуляции зависит от K^+/Na^+ баланса и обеспечивает базальную секрецию альдостерона. Повышение уровня K^+ в сыворотке крови стимулирует синтез альдостерона, непосредственно воздействуя на стероидсекретирующие клетки клубочковой зоны надпочечника. Быстрый тип регуляции зависит от степени волемии и контролируется ренин-альдостерон-ангетензиновой системой (РААС). Факторы, определяющие снижение почечного кровотока (такие как кровопотеря, дегидратация, сужение почечных артерий, ортостатическое положение), приводят к повышению продукции ренина. Под влиянием ренина путем каскадных реакций ангиотензиноген превращается в ангиотензин II, который непосредственно стимулирует выработку альдостерона [3, 4].

Альдостерон осуществляет свой эффект в органах-мишенях (дистальный отдел нефрона, слюнные, потовые железы, эпителий толстой кишки) через специфический минералокортикоидный рецептор (МР) [5]. Интересно, что глюко- и минералокортикоиды имеют одинаковое сродство к МР. В норме концентрация кортизола на порядок выше таковой альдостерона. Клетки дистального отдела нефрона защищены от высоких концентраций глюкокортикодов тканевым ферментом 11β-гидроксистероиддегидрогеназой типа 2 (11b-ГСД2), который переводит активный кортизол в неактивный кортизон [6].

Уровень реабсорбции натрия в почках максимален у новорожденных и грудных детей и прогрессивно снижается с возрастом [7]. Поскольку реабсорбция натрия в почках регулируется РААС, в норме уровень ренина у новорожденных в 10–20 раз выше, чем у взрослых, а средний уровень альдостерона в сыворотке крови составляет 80 пг/мл у новорожденных и только около 16 пг/мл у взрослых.

Этиология минералокортикоидной недостаточности

Дефицит альдостерона в первую очередь проявляется выраженным сердечно-сосудистым нарушением. Снижение реабсорбции Na^+ в почках приводит к уменьшению ОЦК и как следствие – к гипотензии вплоть до шока. Из-за снижения экскреции ионов калия и водорода развиваются гиперкалиемия и метаболический ацидоз. Гиперкалиемия вызывает нарушение сердечного ритма и симптомы миопатии. Снижение реабсорбции Na^+ в кишечнике вызывает ряд диспепсических явлений, таких как боли в животе, нарушение всасывания. У детей младшего возраста, у которых метаболические расстройства более выражены, гипоальдостеронизм приводит к задержке роста и развития.

Можно выделить три основные группы патогенетических форм гипоальдостеронизма: 1) связанные с первичным дефектом надпочечников; 2) связанные с нарушением регуляции секреции альдостерона и 3) связанные с резистентностью тканей-мишеней к действию альдостерона [7].

Состояния, связанные с первичными дефектами клубочковой зоны над-

почечников, или т. н. **гиперренимический гипоальдостеронизм,** представляют собой самую многочисленную группу, включающую практически все формы первичной надпочечниковой недостаточности, вызванные дисгенезией надпочечников (врожденная надпочечниковая гипоплазия), нарушением стероидогенеза (врожденная надпочечниковая гиперплазия и изолированная глюкокортикоидная недостаточность) и деструкцией надпочечников (аутоиммунной, инфекционной, инфильтративной и лекарственной). Наиболее часто у детей встречается врожденная надпочечниковая гиперплазия (врожденная дисфункция коры надпочечников, адреногенитальный синдром). При данной нозологии минералокортикоидная недостаточность обусловлена дефицитом одного из ферментов, участвующих в биосинтезе альдостерона. В крови у пациентов с данной патологией накапливается большое количество соединений (прогестерон, 17-гидроксипрогестерон), предшествующих ферментативному блоку. Эти стероиды ингибируют МР, что усугубляет сольтеряющий синдром у пациентов с врожденной надпочечниковой гиперплазией [8–10].

Врожденный первичный гипоальдостеронизм (изолированный дефицит минералокортикоидов) – редкая аутосомно-рециссивная патология, характеризующаяся синдромом потери соли и задержкой физического развития. Данное заболевание обусловлено нарушением биосинтеза альдостерона вследствие дефицита P450c18 (альдостеронсинтазы, кортикостеронметилоксидазы). В отличие от дефицита других ферментов стероидогенеза в надпочечниках дефицит альдостеронсинтазы не приводит к гиперплазии надпочечников, т. к. синтез кортизола при данном синдроме не нарушен. Известно, что синтез кортикостеронметилоксидазы (КМО) 1 и 2 контролируется одним геном – CYP11B2, расположенным на 8-й хромосоме (8q21). В зависимости от конкретной мутации поражается либо 18-гидроксилазная активность фермента, либо альдегидсинтазная активность. Следовательно, выделяют две формы дефицита КМО: дефицит КМО-1 и дефицит КМО-2. Две эти формы заболевания различаются только гормональным профилем. При дефиците КМО-1 определяются низкие уровни и альдостерона, и 18-гидроксикортикостерона, тогда как при дефиците КМО-2 значительно повышен уровень 18-гидроксикортикостерона, а уровень альдостерона низкий [11–13].

Гипоальдостеронизм, вызванный нарушением регуляции секреции альдостерона, называют также **“гипоренинемический гипоальдостеронизм”**. К этой группе заболеваний относятся врожденные и приобретенные нарушения синтеза ренина. В результате отсутствия стимулирующего действия РААС на клубочковую зону надпочечников снижается синтез альдостерона. Приобретенный вторичный дефицит альдостерона проявляется хронической бессимптомной гиперкалиемией и некоторым снижением функции почек (клиренс креатинина > 15 мл/мин). Однако у части пациентов

могут развиваться мышечная слабость и сердечные аритмии.

Вторичный гипорениновый гипоальдостеронизм встречается у пациентов:

- с сахарным диабетом;
- при системной красной волчанке;
- миеломной болезни;
- почечном амилоидозе;
- циррозе;
- серповидно-клеточной анемии;
- автономной полинейропатии;
- СПИДе [14, 15].

Врожденный гипоренинемический гипоальдостеронизм может быть связан с дефицитом простагландина I_2 [16, 17].

Гипоальдостеронизм, связанный с нарушением чувствительности тканей-мишеней к действию альдостерона, или т. н. **псевдогипоальдостеронизм**, – состояние, характеризующееся клинической картиной синдрома потери соли, но сопровождающееся высокими уровнями альдостерона и ренина. Причиной данной патологии является нарушение механизма действия альдостерона. Выделяют псевдогипоальдостеронизм с аутосомнорецессивным типом наследования, причиной которого является патология амилоридчувствительных натриевых каналов в дистальных отделах нефрона, что приводит к повышенной экскреции натрия из организма. Выявлены мутации в генах, кодирующих α- (SCNN1A) β- (SCNN1B) и γ-субъединицы (SCNN1G) амилоридчувствительного Na^+ канала, расположенные на хромосомах 12 (12p13) и 16 (16p13-p12) [18]. При аутосомнодоминантных и спорадических формах заболевания причиной псевдогипоальдостеронизма является патология MR, ген которого расположен на коротком плече 4-й хромосомы (4q31.1) [19]. Отличительной особенностью клинической картины псевдогипоальдостеронизма, вызванного патологией Na^+ канала, является отсутствие поражения других, кроме почки, минералкортикоидчувствительных тканей (потовые железы, кишечник). Лабораторно-диагностическими критериями данной патологии является гиперкалиемия в сочетании с высоким уровнем альдостерона и ренина крови. Минералкортикоиды в терапии псевдогипоальдостеронизма неэффективны, т. к. нарушен механизм самого действия альдостерона. Лечение таких пациентов сводится к возмещению потерь соли и воды.

Клиническая картина гипоальдостеронизма

При дисгенезии надпочечников, всех формах нарушения стероидогенеза и при псевдогипоальдостеронизме признаки заболевания проявляются вскоре после рождения и в первую очередь связаны с потерей соли (т. е. с дефицитом минералкортикоидов). У пациентов отмечается неукротимая рвота “фонтаном”, нарастает гипотрофия, появляются признаки дегидратации вплоть до развития сосудистого коллапса. В отсутствие заместительной терапии такие больные погибают в неонатальный период.

У детей старшего возраста основной причиной гипокортицизма является деструктивный процесс в надпочечниках. В этом случае клиническая картина развивается постепенно – по мере гибели клеток коры надпочечников. Первые клинические симптомы появляются только после деструкции более 90 % всех клеток. Вначале появляются жалобы на повышенную утомляемость, мышечную слабость, ухудшение аппетита, постуральные головокружения. Больные плохо переносят физические нагрузки, но их самочувствие улучшается при постельном режиме. При несвоевременном диагнозе и отсутствии лечения у таких пациентов может развиться сольтеряющий криз. Первыми симптомами острой надпочечниковой недостаточности являются тошнота, рвота, жидкий стул, боли в животе, гипотония. В последующем довольно быстро развиваются дегидратация и шок.

У пациентов с диагностированной надпочечниковой недостаточностью, получающих лечение глюко- и минералкортикоидами, сольтеряющие кризы могут развиваться при присоединении инфекций, обширных травмах или при проведении оперативных вмешательств без соответствующей коррекции терапии. У некоторых детей развитие адреналового криза может быть спровоцировано эмоциональным стрессом.

Лабораторным подтверждением минералокортикоидной недостаточности являются электролитные нарушения – гипонатриемия, гиперкалиемия и данные гормональных исследований (снижение уровня альдостерона и повышение активности ренина плазмы).

Лечение минералокортикоидной недостаточности

Все пациенты с гипоальдостеронизмом нуждаются в заместительной терапии минералокортикоидами. Единственным препаратом с минералокортикоидными свойствами является сегодня флудрокортизон (Кортинефф, Польфа Пабянице АО, Польша).

“Стартовая” доза флудрокортизона (Кортинеффа) составляет 0,05–0,20 мг в сутки [20]. У новорожденных детей потребность в минералокортикоидах самая высокая и составляет 0,1–0,3 мг/сут. Грудным детям, получающим Кортинефф, обычно требуется добавление к пище хлористого натрия или поваренной соли в виде соленой воды (из расчета 1–2 г/сут). В большинстве случаев необходим двукратный прием препарата в утренние часы (7.00) и в дневное или непозднее вечернее время (15.00–18.00). С возрастом потребность в минералокортикоидах снижается.

Коррекция дозы Кортинеффа проводится на основании наличия клинических симптомов дефицита минералокортикоидов, к числу которых относятся частые срыгивания, особенно “фонтанирующие”, плохая прибавка в весе, сниженный тургор кожи у маленьких детей, тошнота, плохой аппетит, рвота, гипотония у детей более старшего возраста. Для детей дополнительным критерием адекватности терапии служат нормальные темпы роста. Дефицит минералокортикоидов вызывает задержку роста [11, 21, 22]. Конечно, в большей степени на рост влияют глюкокортикоиды, поэтому у пациентов с сочетанным дефицитом глюко- и минералокортикоидов задержку роста может вызвать передозировка глюкокортикоидов или недоста-

точная доза минералокортикоидов. У больных с изолированным дефицитом альдостерона темпы роста являются хорошим критерием адекватности дозы Кортинеффа. Для оценки адекватности и необходимости коррекции дозы препарата существуют объективные лабораторные критерии: повышение уровня калия и снижение уровня натрия крови; повышение активности ренина плазмы свидетельствует о необходимости повышения дозы [23]. Следует отметить, что наиболее чувствительным критерием недостаточности дозы Кортинеффа является уровень ренина плазмы. Именно активность ренина плазмы повышается в первую очередь при недостатке минералокортикоидов, только после этого появляется гиперкалиемия, вслед за которой может снижаться уровень сывороточного натрия. Клиническими симптомами передозировки минералокортикоидов являются отеки, особенно в области лица, повышение артериального давления, беспокойный сон и головные боли. Тенденция к гипокалиемии и сниженный уровень активности ренина плазмы говорят о передозировке и необходимости снижения дозы. Однако и клинические симптомы передозировки Кортинеффа, и лабораторные изменения, их подтверждающие, появляются уже тогда, когда существует опасность осложнений в виде развития стойкой гипертензии [24, 25]. В связи с этим предложено определение уровня предсердного натрийуретрического пептида (НУП), который повышается в ответ на увеличение ОЦК и концентрацию ионов натрия в крови. Повышение уровня НУП – более чувствительный показатель передозировки Кортинеффа, чем снижение активности ренина плазмы [26]. Но в клинической практике исследование предсердного НУП не нашло применения. Целесообразно титровать дозу Кортинеффа до верхней границы нормы активности ренина плазмы.

Повышение дозы Кортинеффа может потребоваться летом у пациентов, проживающих в жарком климате, т. к. недостаток альдостерона приводит к повышенному выведению натрия через потовые железы.

Максимальная доза Кортинеффа требуется детям первого года жизни с врожденной дисфункцией коры надпочечников. Это объясняется повышенным содержанием в их крови стероидных соединений с “антиминералокортикоидной” активностью. Следует отметить, что пациентам с врожденной дисфункцией коры надпочечников без клинической картины синдрома потери соли необходимо в обязательном порядке исследовать активность ренина плазмы. Поскольку повышение уровня ренина предшествует развитию клинических симптомов потери соли, назначение Кортинеффа пациентам с повышенной активностью ренина позволяет предотвратить у них сольтеряющий криз. Кроме того, назначение минералокортикоидных препаратов таким детям уменьшает потребность в глюкокортикоидах, что, следовательно, делает возможным достижение ими максимального роста во взрослом состоянии.

У новорожденных и детей младшего возраста сольтеряющий криз и гиперкалиемия представляют опасное для жизни состояние и требуют неотложных мероприятий. Интенсивная терапия должна быть в первую очередь направлена на коррекцию водно-электролитных нарушений. Проводится массивная инфузионная терапия 0,9 %-ным раствором хлористого натрия и 5–10 %-ным раствором глюкозы из расчета 450 мл/м^2 в течение первого часа, затем по 2–3 л/м^2/сут. Однов-ременно внутривенно вводится гид-рокортизон в дозе 100 мг/м^2, или 3–5 мг/кг. Затем необходимо продолжать парентеральное введение гидрокортизона внутривенно или внутримышечно в дозе 100–200 мг/м^2/сут каждые 4–6 часов до нормализации состояния и уровня калия, и глюкозы крови. Внутримышечное введение предпочтительней, поскольку при таком способе введения продолжительность действия препарата увеличивается.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Curnow KM, Tusie-Luna MT, Pascoe L, et al. The product of the CYP11B2 gene is required for aldosterone biosynthesis in the human adrenal cortex. Mol Endocrinol 1991;5:1513–22.*
2. *White PC, Curnow KM, Pascoe L. Disorders of steroid llp-hydroxylase isozymes. Endocr Rev 1994;15:421–38.*
3. *Clyne CD, Zhang Y, Slutsker L, et al. Angiotensin II and potassium regulate human CYP11B2 transcription through common cis-elements. Mol Endocrinol 1997;11:638–49.*
4. *McKenna TJ, Island DP, Nicholson WE, et al. The effects of potassium on early and late steps in aldosterone biosynthesis in cells of the zona glomerulosa. Endocrinology 1978;103:1411–16.*
5. *Sheppard KE, Funder JW. Equivalent affinity of aldosterone and corti-costerone for type I receptors in kidney and hippocampus: Direct binding studies. J Steroid Biochem 1987a;28:737–42.*
6. *Funder JW. Apparent mineralocorticoid excess. Endocrinol. Metab Clin North Am 1995;24:613–21.*
7. *Torpy DJ, Stratakis CA, Chrousos GP. Hyper- and hypoaldosteronism. Vitam Horm 1999;57:177–216.*
8. *Landau RL, Lugibihl K. Inhibition of the sodium-retaining influence of aldosterone by progesterone. J Clin Endocrinol Metab 1958;18:1237–45.*
9. *Jacobs DR, van der Poll J, Gabrilove JL, et al. 17-αhydroxyprogesterone, a salt-losing steroid: Relation to congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 1961;21:909–22.*
10. *Rosier A, Levine LS, Schneider B, et al. The interrelationship of sodium balance, plasma renin activity, and ACTH in congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 1977;45:500–12.*
11. *Lee PDK, Patterson BD, Hintz RI, et al. Biochemical diagnosis and management of corticosterone methyl oxidase type II deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1986;62:225–29.*
12. *Veldhuis JD, Kulin HE, Santen RJ, et al. Inborn error in the terminal step of aldosterone biosynthesis. Corticosterone methyl oxidase type II deficiency in a North American pedigree. N Engl J Med 1980;303:117–21.*
13. *White PC. Abnormalities of aldosterone synthesis and action in children. Curr Opin*

Pediatr 1997;9:424–30.

14. *Schembelan M, Sebastian A. Hyporeninemic hypoaldosteronism. Adv Intern Med 1979;24:385–405.*
15. *Phelps KR, Lieberman RL, Carroll HJ. Pathophysiology of the syndrome of hyporeninemic hypoaldosteronism. Metabolism 1980;29:18–99.*
16. *Monnens L, Fiselier T, Bos B, et al. Hyporeninemic hypoaldosteronism in infancy. Nephron 1983;35:140–42.*
17. *Shuper A, Eisenstein B, Stark H, et al. Hyporeninemic hypoaldosteronism in a child with lactic acidosis, deafness, and mental retardation. J Pediatr 1982;100:769–72.*
18. *Strautnieks SS, Thompson RJ, Hanukoglu A, et al. Localisation of pseudohy-poaldosteronism genes to chromosome 16pl2.2-13.11 and 12pl3.1-pter by homozy-gosity mapping. Hum Mol Genet 1996;5:293–99.*
19. *Komesaroff PA, Verity K, Fuller PJ. Pseudohypoaldosteronism: Molecular characterization of the mineralocorticoid receptor. J Clin Endocrinol Metab 1994;79:27–31.*
20. *Smith S, Markandu N, Banks R, et al. Evidence that patients with Addison's disease are under-treated with fludrocortisone. Lancet 1984;1:11–14.*
21. *Kuhnle U, Rosier A, Pareira JA, et al. The effects of long-term normalization of sodium balance on linear growth in disorders with aldosterone deficiency. Acta Endocrinol (Copenh.) 1983;102:577–82.*
22. *Rosier A. The natural history of salt-wasting disorders of adrenal and renal origin. J Clin Endocrinol Metab 1984;59:689–700.*
23. *Oelkers W, Diedrich S, Bahr V. Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity, and aldosterone. J Clin Endocrinol Metab 1992;75:259–64.*
24. *Thompson DG, Stuart Mason A, et al. Mineralocorticoid replacement in Addison's disease. Clin Endocrinol (Oxf.) 1979;10:499–506.*
25. *Jadoul M, Ferrant A, De Plaen J, et al. Mineralocorticoids in the management of primary adrenocortical insufficiency. J Endocrinol Invest 1991;14:87–91.*
26. *Cohen N, Gilbert R, Wirth A, et al. Atrial natriuretic peptide and plasma renin levels in assessment of mineralocorticoid replacement in Addison's disease. J Clin Endocrinol Metab 1996;81(4):1411–15.*