

Выводы

1. У больных с ХНН для оценки МПКТ достаточно исследовать кости со значительным содержанием губчатого вещества методами ККТ или ДРА.

2. У пациентов с тиреотоксикозом для оценки МПКТ необходимо исследовать отделы скелета, состоящие как из трабекулярной, так и из кортикальной ткани. Для этих целей больше подходит ДРА.

3. Женщинам с гиперпролактинемией необходимо проводить измерения МПКТ областей скелета, которые преимущественно состоят из губчатого вещества, и в их изучении предпочтение следует отдавать ККТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Feltrin G. P., Nardin M., Marangon A. et al. // Eur. Radiol. — 2000. — Vol. 10, N 5. — P. 826—831.
2. Grampp S., Henk C. B., Imhof H. // Wien. Med. Wschr. — 1999. — Bd 149, N 16—17. — S. 472—478.
3. Groll O., Lochmuller E. M., Bachmeier M. et al. // Skelet. Radiol. — 1999. — Vol. 28, N 12. — P. 696—702.
4. Jones T., Davie M. W. // Br. J. Rheumatol. — 1998. — Vol. 37. — P. 539—543.
5. Kleerekoper M., Nelson D. A. // Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc. — 1998. — Vol. 109. — P. 62—72.
6. Link T. M., Vieth V., Matheis J. et al. // Eur. Radiol. — 2002. — Vol. 12. — Suppl. 2. — P. 401—408.
7. Morita R., Yamamoto I., Takada M. et al. // Nippon Rinsho. — 1998. — Vol. 56. — P. 1458—1463.
8. Tsurusaki K., Ito M., Hayashi K. // Br. J. Radiol. — 2000. — Vol. 73, N 865. — P. 14—22.

Поступила 20.10.03

♦ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© Н. П. ГОНЧАРОВ, 2004

УДК 616.1-092:577.175.532

Н. П. Гончаров

АЛЬДОСТЕРОН И ФУНКЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

(к 50-летию открытия альдостерона)

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН И. И. Дедов) РАМН, Москва

В работе Т. Addison [3], опубликованной за 100 лет до открытия альдостерона (1954 г.), описывался синдром с летальным исходом, обусловленный деструкцией коры надпочечников, вызванной туберкулезным процессом. Она явилась стимулом для интенсивного изучения физиологии адреналовых желез. Конец 30-х годов увенчался принципиальным успехом: из коркового слоя надпочечников была выделена глюкокортикоидная группа стероидов и расшифрована их химическая структура. Признания заслуживает прежде всего швейцарская группа ученых — проф. Reichstein и его сотрудники Wettstein, Neher и Euw. Группа проф. Kendall (США) также успешно провела аналогичную работу и опубликовала аналогичные результаты несколько позднее.

Параллельно с открытием глюкокортикоидов проводили интенсивные работы по оценке их биологической активности и продолжали исследования с экстрактом коры надпочечников с использованием различных биологических моделей. Первоначально регуляцию обмена натрия и калия связывали с действием глюкокортикоидов, присутствующих в экстракте. Однако при фракционировании экстракта коры надпочечников была выделена так называемая аморфная фракция, которая имела чрезвычайно высокую минералокортикоидную активность, не связанную с глюкокортикоидами. Потребовалось 20 лет усилий сотрудников ряда лабораторий для того, чтобы выделить активное начало, названное электрокортином. Основной вклад в это открытие внесли работы Kuizing и Cartland [11].

Позднее, в 1948 г. Dean, Shaw и Greer в опытах на крысах, получавших недостаточные количества натрия или избыточные количества калия, используя цитогистохимические методы оценки функциональной активности коркового слоя надпочечников, показали, что продукция электрокортина ассоциирована с клубочковой зоной надпочечников [5].

В 1953 г. Simpson и Tait [16] разработали сверхчувствительный метод тестирования биологической активности электрокортина, который был выделен в кристаллической форме из 500 кг бычьих надпочечников в количестве 21 мг. Через несколько месяцев та же группа исследователей расшифровали структуру электрокортина, который получил название альдостерона [17].

В 1955 г. Conn описал синдром гиперальдостеронизма, обусловленный опухолью надпочечников, для которого были характерны гипертензия и гиперкалиемия [4].

Одновременно проводили работы по изучению механизмов регуляции секреции электрокортина — альдостерона. В 1939 г. Peige и Helmer выделили соединение, оказывающее значительное прессорное действие на сосуды, которое они назвали ангиотонином [13]. Это соединение позже назвали гипертензином, а в настоящее время — ангиотензином. Почти через 10 лет после этого открытия Deane и Mason на основании опытов с ограничением количества потребляемого с пищей натрия высказали гипотезу о возможной роли ренин-ангиотензиновой системы в непосредственной регуляции образования электрокортина в коре надпочечников [6].

Несколько позже Gross [9] предположил, что почки участвуют в продукции фактора, ответственного за синтез альдостерона. В это же время были идентифицированы 2 формы ангиотензина: декапептид ангиотензин I и октапептид ангиотензин II [18] и впоследствии было доказано, что ангиотензин II непосредственно влияет на регуляцию секреции альдостерона [12].

В 1962 г. Ganong и Mulrow в опытах на гипофизэктомированных собаках доказали участие АКТГ в регуляции продукции альдостерона и предположили наличие других дополнительных факторов, определяющих его синтез и секрецию [7]. В дальнейшем наряду с ангиотензином было доказано также участие ионов калия, натрия, магния и кальция в регуляции продуктов альдостерона.

Альдостерон играет основную роль в поддержании натрий-калиевого баланса в организме: он удерживает ионы натрия и способствует выведению ионов калия, тем самым поддерживая внеклеточный гомеостаз и АД.

В 1960 г. была установлена последовательность биосинтеза альдостерона из холестерина в надпочечниках: холестерин → прегненолон → прогестерон → 11-дезоксикортикостерон → кортикостерон → 18-гидроксикортикостерон → альдостерон. У животных все 3 зоны коры надпочечников содержат набор ферментов, обеспечивающих стероидогенез, однако у человека только в клубочковой зоне локализован фермент, обеспечивающий образование 18-гидроксикортикостерона. Таким образом, у человека синтез альдостерона происходит исключительно в клубочковой зоне.

Клиническое значение альдостерона, как уже отмечалось выше, частично было определено работой Conn, описавшего синдром с гипертензией и гипокалиемией у больного с изолированной автономной опухолью коры надпочечников. Это положило начало формированию концепции о глубокой взаимосвязи ренина и альдостерона и существовании 2 форм гиперальдостеронизма: с супрессированной активностью ренина (первичный гиперальдостеронизм) и с повышенной активностью ренина (вторичный гиперальдостеронизм). Таким образом, было признано, что определенные формы гипертензии сопровождаются задержкой натрия, усилением выведения калия и отеками, обусловленными повышенной секрецией альдостерона. Альдостерон принимает прямое или опосредованное участие в развитии эссенциальной гипертензии как за счет повышения его секреции, так и благодаря изменению чувствительности рецепторов к нему в тканях-мишенях.

Параллельно с изучением путей биосинтеза и регуляции синтеза альдостерона проводили исследования по поиску антагонистов альдостерона, которые могли бы быть использованы для лечения гиперальдостеронизма. Первым был использован амфенон, механизм действия которого был обусловлен его ингибирующим действием на синтез альдостерона, что приводило к изменению экскреции натрия с мочой. Этот препарат использовали при вторичном гиперальдостеронизме, осложненном нарушением функции сердца и циррозом печени. Позже был синтезирован спиронолактон,

действующий на уровне альдостероновых рецепторов, локализованных в дистальных канальцах почек. С 1950 г. спиронолактон используют в клинической практике.

Использование агонистов и антагонистов альдостерона для изучения механизма действия стероида позволило выявить чрезвычайно важный факт: существование латентного периода при введении альдостерона до 30—90 мин, т. е. запаздывание по времени биологической реакции — изменение натрий-калиевого баланса. Было выяснено, что запаздывание ответной реакции обусловлено связыванием альдостерона с цитозольными рецепторами, последующей транслокацией этого комплекса в ядро клетки, взаимодействием последнего с ДНК и запуском процесса транскрипции и транслокацией образующегося эффекторного белка. Эти работы явились первыми в новой области исследования — молекулярной эндокринологии. Воздействие на геном является основным механизмом действия глюко- и минералокортикоидов и других стероидов, которые, связываясь с ДНК, индуцируют активность РНК с последующим синтезом соответствующих белков, обеспечивающих физиологическую реакцию.

К настоящему времени уже доказано, что активирующее влияние ангиотензина II на секрецию альдостерона изменяется в зависимости от количества потребляемого с пищей натрия. Ответ альдостерона на введение ангиотензина II у людей, потребляющих пищу с высоким содержанием натрия, был снижен. Блокада активности ренин-ангиотензиновой системы подавляет ответ альдостерона на низкое содержание натрия в диете. Две группы исследователей [10, 22] показали, что ограничение содержания натрия и повышение содержания калия в диете усиливает активность ферментных систем позднего этапа биосинтеза альдостерона. Введение натрия одновременно с ангиотензином II в организм сопровождается реципрокным действием на сосудистую систему, особенно на сосуды почек, при этом отсутствовала реакция на другие прессорные соединения. Эти исследования позволили более точно оценить роль натрия и внеклеточного объема жидкости в обеспечении гомеостаза.

Популяционные исследования показали, что среди больных с эссенциальной гипертензией только 25% имели нормальный или повышенный уровень активности ренина. У таких больных количество потребляемого натрия не оказывало действия на реципрокное изменение биосинтеза альдостерона в надпочечниках и состояние сосудистой системы при введении ангиотензина II. В результате этих наблюдений появился термин "non-modulators". Эта группа больных имеет солenezависимую гипертензию, которая, как оказалось позже, ассоциирована с инсулиновой резистентностью. Такая форма гипертензии обусловлена наследственными факторами и полиморфизмом генов, кодирующих ферменты ренин-ангиотензиновой системы.

В настоящее время известны 2 типа минералокортикоидных рецепторов. Первый тип имеет высокую аффинность к альдостерону и 11-дезоксикортикостерону, второй тип обладает способно-

стью связывать и глюкокортикоиды, но с меньшей аффинностью, чем альдостерон. Особенно высокая аффинность к альдостерону характерна для рецепторов почек, паращитовидных желез и кишечника. Наряду с минералокортикоидными рецепторами в этих тканях обнаружено присутствие 11β -гидроксистероиддегидрогеназы второго типа (11-СДГ2) — фермента, который с высокой скоростью превращает кортизол в кортизон. Последний утрачивает способность связываться с альдостероновыми рецепторами. Были описаны больные со сниженной активностью 11-СДГ2 или ее отсутствием, что приводило к развитию кортизолзависимой гипертензии и гипокалиемии [19], естественно, на фоне отсутствия кортизона.

Долгое время геномный механизм действия альдостерона считали единственным и определяющим в биологической активности этого гормона. Однако в начале 90-х годов прошлого века были открыты быстрые внеядерные эффекты альдостерона. Wehling и соавт. [21] обнаружили прямое действие альдостерона на ткань гладкой мускулатуры, реализуемое посредством мембранных, а не ядерных рецепторов. К настоящему времени такие рецепторы обнаружены в скелетных мышцах, эпителиальных клетках толстого кишечника и кардиомиоцитах. Действие альдостерона через мембранные рецепторы лежит в основе формирования повышения резистентности сосудов и, очевидно, развития гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний у человека. Еще в 1946 г. Selye [15] в опытах на крысах, получавших 11-дезоксикортикостерон, зарегистрировал формирование периваскулярных гранул на коронарных артериях, сосудах почки и других участках сосудистой системы, в которых с учетом современных представлений принимают участие и мембранные рецепторы. Гистологически регистрировался некроз миокарда и фиброз на фоне стойкого повышения АД. Введение глюкокортикоидов уменьшало формирование гранул.

Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что альдостерон оказывает непосредственное действие на сердце, независимое от его прессорного влияния на сосудистую систему. В частности, спиронолактон в дозе 25 мг не влияет на АД, но оказывает положительное действие на функцию сердца. Гипертензия при первичном альдостеронизме сопровождается более выраженной гипертрофией левого желудочка, чем при других формах гипертензии. Это позволяет высказать предположение о возможном прямом действии альдостерона на кардиомиоциты.

Возник вопрос о возможном синтезе альдостерона вне надпочечников, непосредственно в тканях сердечно-сосудистой системы. В этом случае он может иметь паракринный или аутокринный механизм действия. Для доказательства необходимо было получить данные о наличии в структурах сердечной мышцы здорового человека всех ферментных систем, обеспечивающих синтез альдостерона. Такие доказательства были получены в эксперименте на животных. Структуры сердца продуцируют альдостерон в количестве около 1% от синтезированного в коре надпочечников. С учетом

массы сердца этого достаточно, чтобы обеспечить его аутокринное или паракринное действие.

Компанией "Searle" было проведено мультицентровое исследование Randomized Aldosterone Evaluation Study (RALES) на большой когорте больных с тяжелой сердечной недостаточностью, которые получали, кроме обычной стандартной терапии, блокатор альдостероновых рецепторов спиронолактон (альдоктон) в дозе 26 мг/день. Подробные результаты этого исследования опубликованы в 1999 г. [14]. В 30% случаев зарегистрировано клиническое улучшение, на 35% снизилась необходимость госпитализации больных. Надо полагать, что местом действия спиронолактона являются сосудистая стенка (гладкие мышцы, эпителиальная ткань), которая имеет минералокортикоидные рецепторы. Следует отметить, что в данном исследовании больные наряду с альдоктоном получали препараты, ингибирующие ангиотензинпревращающий фермент, диуретики и др.

Необходимо иметь в виду, что эпителиальная ткань сосудистой стенки имеет и высокую активность 11-СДГ2, которая, как указывалось выше, контролирует превращение кортизола в кортизон. Таким образом, потеря или снижение активности 11-СДГ2 может привести к резкому увеличению минералокортикоидного эффекта кортизола, что приведет к дисбалансу натрий-калиевого равновесия и формированию устойчивой гипертензии.

В нашем исследовании на модели болезни Кушинга по системному изучению стероидогенеза в гиперплазированных надпочечниках было зарегистрировано наряду с высокой концентрацией кортизола и увеличение уровня циркулирующего альдостерона. Однако в когорте больных с наличием гипертензии было выявлено и многократное повышение уровня альдостерона в крови в ночное время, тогда как у больных без гипертензии сохранялась его обычная суточная динамика со снижением содержания гормона в ночные часы. Приведенные данные указывают на участие альдостерона наряду с кортизолом в формировании стойкой гипертензии у больных с такой патологией [1, 2].

В настоящее время синтезирован препарат эплеренон, более селективный, чем спиронолактон, блокатор минералокортикоидных рецепторов. По эффективности терапии при гипертрофии левого желудочка и протеинурии он сопоставим с блокаторами ангиотензинпревращающего фермента, но при комбинированном их применении результат улучшается.

Организовано мультицентровое рандомизированное исследование, в котором участвовали 37 стран и 6642 пациента с сердечной недостаточностью после перенесенного 14 дней назад инфаркта миокарда (Eplerenon Post-Ami Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS)). Доза эплеренона составила 43 мг/день. Зарегистрировано как существенное улучшение течения болезни, так и снижение количества смертельных исходов.

Данные, полученные в 2 мультицентровых клинических исследованиях RALES и EPHESUS, однозначно указывают на наличие минералокортикоидных рецепторов в сердце.

Доказано наличие ферментной системы в сердце человека, обеспечивающей синтез другого активного минералокортикоида — 11-дезоксикортикостерона из прогестерона, избыточные количества которого вызывают воспаление и фиброз миокарда, о чем было сказано выше. При этом активность данной ферментной системы изменяется при развитии сердечно-сосудистой патологии.

Получены данные о возможности поступления циркулирующего в крови альдостерона через коронарные артерии в миокард, где имеются минералокортикоидные рецепторы. Этот процесс происходит и у здорового человека, и у пациентов с сердечно-сосудистой недостаточностью [20].

Получены также биохимические доказательства ацетилирования альдостерона в тканях сердца и превращения его в менее полярные производные, которые оказывают активное воздействие на функцию сердечной мышцы [8].

Таким образом, за прошедшие 50 лет с момента открытия альдостерона проделана огромная работа: опубликованы сотни результатов исследований, посвященных его биосинтезу и метаболизму; введено понятие единой функциональной системы ренин—ангиотензин—альдостерон; расшифрованы механизмы регуляции секреции альдостерона и, самое главное, на экспериментальных и клинических моделях выяснена его роль в регуляции солевого баланса, объема внеклеточной жидкости, регуляции сосудистого тонуса; выяснена его патогенетическая значимость в формировании гипертензии; выявлены 2 типа минералокортикоидных рецепторов в почках с высокой аффинностью к альдостерону и кортизолу; раскрыто уникальное значение 11-СДГ2, инактивирующей биологически активный кортизол в неактивный кортизон, который утрачивает способность связываться минералокортикоидными рецепторами; показано прямое участие альдостерона в работе сердца у здорового человека и в условиях сердечной недостаточности; доказано наличие в разных элементах сердечно-сосудистой системы минералокортикоидных геномных и мембранных рецепторов и всех ферментных систем, обеспечивающих синтез альдостерона вне надпочечников.

В настоящее время ведутся интенсивные исследования по выяснению функционального значения мембранных рецепторов для различных стероидов, включая альдостерон, и изучению их взаимодейст-

вия с ядерными рецепторами для реализации и проявления специфического биологического влияния стероидных гормонов на различные системы организма, в том числе на сердечно-сосудистую систему. Результат этих работ поможет создать лекарственные средства нового поколения направленного действия для профилактики и лечения гипертензии, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гончаров Н. П., Колесникова Г. С., Тодуа Т. Н. и др. // Пробл. эндокринол. — 2001. — № 5. — С. 24—28.
2. Гончаров Н. П., Колесникова Г. С. // Кортикостероиды: метаболизм, механизм действия и клиническое применение. — М., 2002.
3. Addison T. On the Constitutional and Local Effects of Disease of Suprarenal Capsules. — London, 1855.
4. Conn J. W. // J. Lab. Clin. Med. — 1955. — Vol. 45. — P. 3—17.
5. Dean H. W., Shaw J. H., Greep R. O. // Endocrinology. — 1948. — Vol. 43. — P. 133—153.
6. Deane H. C., Mason G. M. C. // J. Clin. Endocrinol. — 1951. — Vol. 11. — P. 193—208.
7. Ganong W. F., Mulrow P. J. // Endocrinology. — 1962. — Vol. 70. — P. 182—186.
8. Gomez-Sanchez C. E. et al. // Am. J. Hypertens. — 2001. — Vol. 14. — P. S200—S205.
9. Gross F. // Klin. Wschr. — 1958. — Bd 36. — S. 693—706.
10. Haning R., Tait S. A. S., Tait J. F. // Endocrinology. — 1970. — Vol. 87. — P. 1147—1167.
11. Kuizing M. H., Cartland G. F. // Endocrinology. — 1939. — Vol. 24. — P. 526—535.
12. Malrow P. J., Ganong W. F. // Yale J. Biol. Med. — 1961. — Vol. 33. — P. 386—395.
13. Peige I. H., Helmer O. M. // Proc. Cent. Soc. Clin. Invest. — 1939. — Vol. 12. — P. 17—22.
14. Pitt B., Zonnand F., Remme W. J. et al. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 709—717.
15. Selye H. // Experimental Cardiovascular Disease. — Berlin, 1970.
16. Simpson S. A., Tait J. F., Wettstein A. et al. // Experientia. — 1953. — Vol. 9. — P. 333—335.
17. Simpson S. A., Tait J. F., Wettstein A. et al. // Helv. Chim. Acta. — 1954. — Vol. 37. — P. 1163—1200.
18. Skeggs L. T. et al. // J. Exp. Med. — 1954. — Vol. 99. — P. 275—281.
19. Stewart P. M., Corrie J. E., Shackleton C. H., Edwards C. R. // J. Clin. Invest. — 1988. — Vol. 82. — P. 340—349.
20. Tsutamoto T. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2000. — Vol. 36. — P. 838—844.
21. Wehling M., Eisen C., Christ M. // Mol. Cell. Endocrinol. — 1992. — Vol. 90. — P. 5—9.
22. Williams G. H., Hollenberg N. R., Braley L. M. // Endocrinology. — 1976. — Vol. 98. — P. 1343—1347.

Поступила 20.04.04