

## Повышение секреции альдостерона у больных с хронической сердечной недостаточностью и пути ее нормализации

В.Г. Кукес<sup>1</sup>, А.Б. Прокофьев<sup>1,2</sup>, А.С. Жестовская<sup>1</sup>, В.В. Смирнов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

<sup>2</sup>ФГБУ "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" МЗ РФ, Москва

Альдостерон, синтезируемый в клубочковой зоне надпочечников, является самым активным минералокортикоидом, способствующим задержке  $\text{Na}^+$  и выведению  $\text{K}^+$  и  $\text{H}^+$  через почки. Секреция альдостерона в организме контролируется (1) активностью ренин-ангиотензиновой системы; (2) концентрацией ионов натрия и калия в сыворотке крови; (3) уровнем адренокортикотропного гормона (АКТГ); (4) простагландинами и кинин-калликреиновой системой. Контроль реализуется при связывании альдостерона с минералокортикоидными рецепторами почек, но, по последним данным, такие рецепторы также обнаружены в эндотелии и гладкой мускулатуре сосудов, сердечной мышце и головном мозге. Альдостерон участвует в регуляции баланса натрия и жидкости через объем-зависимый механизм. Важную роль в поддержании концентрации альдостерона в крови играет функциональное состояние печени, где происходит его метаболизм. Замедление метаболизма альдостерона в функционально неполноценной печени при хронической сердечной недостаточности (ХСН) способствует повышению его содержания в организме.

**Ключевые слова.** *Альдостерон, хроническая сердечная недостаточность, гиперальдостеронизм, метаболизм.*

**Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (3), 64-66.**

**М**инералокортикоиды вырабатываются в субкапсулярной области надпочечников и вызывают задержку  $\text{Na}^+$  и выведение  $\text{K}^+$ , что способствует поддержанию осмотического давления. Самым активным гормоном этого класса является альдостерон. Синтез альдостерона происходит в клубочковой зоне надпочечников. На первом этапе прегненолон превращается в прогестерон под действием  $3\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназы и  $\Delta 5,4$ -изомеразы в гладком эндоплазматическом ретикулуме. Прогестерон подвергается гидроксилированию в положении С-21 с образованием 11-дезоксикортикостерона, являющегося активным минералокортикоидом, задерживающим  $\text{Na}^+$ . Последующее гидроксилирование в положении С-11 приводит к образованию кортикостерона, обладающего

глюкокортикоидной активностью и оказывающего слабое минералокортикоидное действие (менее 5% от активности альдостерона). Под действием митохондриальной 18-гидроксилазы кортикостерон превращается в 18-гидроксикортикостерон, из которого образуется альдостерон путем окисления спиртовой группы в положении С-18 в альдегидную [1]. В образовании альдостерона принимает участие фермент цитохрома Р-450 – альдостеронсинтаза, экспрессируемый только в клубочковой зоне [2,3].

Альдостерон индуцирует образование белков, увеличивающих проницаемость апикальной мембраны для  $\text{Na}^+$  и усиливающих активный транспорт  $\text{Na}^+$  из клетки в интерстициальное пространство при участии  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -зависимой АТФазы. На этот активный процесс затрачивается энергия АТФ. Альдостерон увеличивает число  $\text{Na}^+$ -каналов на апикальной стороне клеточной мембраны, что приводит к повышению уровня внутриклеточного  $\text{Na}^+$ . Кроме того, альдостерон увеличивает активность ряда митохондриальных ферментов, что способствует выработке АТФ, необходимого для работы  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -насоса мембраны на серозной стороне клетки.

Секреция альдостерона в организме контролируется (1) активностью ренин-ангиотензиновой системы; (2) концентрацией ионов натрия и калия в сыворотке крови; (3) уровнем АКТГ; (4) простагландинами и кинин-калликреиновой системой. Ренин-ангиотензиновая система участвует в регуляции АД и электролитного обмена. Основным гормоном этой системы является ангиотензин II – октапептид, образующийся из ангиотензиногена. Ангиотензиноген –  $\alpha_2$ -глобулин, синтезируемый печенью и служащий субстратом для ренина, который продуцируется юкстагломерулярными клетками почечных афферентных артериол. Локализация этих клеток делает их особенно чувствительными к изменениям АД. Большинство физиологических регуляторов ренина действуют через почечные барорецепторы. К физиологическим факторам, стимулирующим выделение ренина, относятся пониженное АД, переход в вертикальное положение тела, потеря соли организмом,  $\beta$ -адренергические средства, простагландины. Секреция ренина ингибируется под действием повы-

Адрес: Москва, 119882, Трубецкая ул., 8/2

## ЛЕКЦИЯ

шенного АД, солевой нагрузки, блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов, ингибиторов простагландинов, калия, вазопрессина, ангиотензина II [4]. Юкстагломерулярные клетки чувствительны также к изменениям концентрации  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  в жидкости, протекающей через почечные каналцы. В связи с этим любые факторы, вызывающие снижение объема жидкости (обезвоживание, низкое АД, потеря жидкости или крови) или концентрации  $\text{Na}^+$ , стимулируют выделение ренина. На высвобождение ренина оказывает влияние центральная нервная система, а также изменения положения тела. Соответствующие сигналы передаются по симпатическим нервам к юкстагломерулярным клеткам, действуя по механизму, не зависящему от барорецепторов и солевого эффекта, а опосредованному  $\beta$ -адренергическими рецепторами [5]. Ренин превращает ангиотензиноген в декапептид ангиотензин I. Глюкокортикоиды и эстрогены активируют синтез ангиотензиногена в печени. Вызываемая этими гормонами артериальная гипертония может быть частично обусловлена повышением содержания ангиотензиногена в плазме крови. Ангиотензин II увеличивает АД, вызывая сужение артериол, и является самым мощным из известных вазоактивных агентов. Он также тормозит высвобождение ренина юкстагломерулярными клетками и оказывает сильное стимулирующее действие на выработку альдостерона [6].

Небольшие аденомы клубочкового слоя служат причиной первичного альдостеронизма (синдром Конна), классические проявления которого включают в себя артериальную гипертонию, гипернатриемию и алкалоз. У пациентов с первичным гиперальдостеронизмом отсутствует избыток глюкокортикоидных гормонов в крови и снижены уровни ренина и ангиотензина II. При стенозе почечных артерий, сопровождающемся снижением перфузионного давления, могут наблюдаться гиперплазия и гиперфункция юкстагломерулярных клеток, что приводит к повышению выработки ренина и ангиотензина II. В конечном итоге развивается вторичный гиперальдостеронизм, сопровождающийся повышением содержания ренина и ангиотензина II в плазме крови.

Секреция альдостерона зависит также от изменений концентрации калия в плазме: увеличение ее всего на 0,1 мэкв/л стимулирует секрецию гормона, а снижение на ту же величину тормозит его синтез и секрецию. Эффект  $\text{K}^+$  не зависит от концентраций  $\text{Na}^+$  и ангиотензина II в плазме крови. Длительная гиперкалиемия приводит к гипертрофии клубочковой зоны и гиперчувствительности ее клеток к ионам калия. Недостаточность  $\text{Na}^+$  усиливает продукцию альдостерона, а нагрузка  $\text{Na}^+$  снижает ее, однако эти эффекты в большей степени опосредованы системой ренин-ангиотензин. Возможно и прямое действие  $\text{Na}^+$  на синтез альдостерона, но этот эффект слабый, кратковременный и требует высоких концентраций  $\text{Na}^+$ [2].

Имеются многочисленные данные о контроле секреции альдостерона под действием АКТГ, суточный ритм

секреции которого совпадает с таковым альдостерона (максимум высвобождения в утренние часы).

Концентрация альдостерона в плазме изменяется при введении простагландинов. Так, простагландины  $E_1$  и  $E_2$  стимулируют выделение альдостерона, а простагландины  $F_{1\alpha}$  и  $F_{2\alpha}$  тормозят его. Ингибитор биосинтеза простагландинов индометацин подавляет как базальную, так и стимулированную ангиотензином II, секрецию альдостерона.

Вышеперечисленные эффекты реализуются при связывании альдостерона с минералокортикоидными рецепторами почек, но такие рецепторы обнаружены также в эндотелии и гладкой мускулатуре сосудов, сердечной мышце и головном мозге [7]. Альдостерон способен активировать симпатический отдел вегетативной нервной системы, что приводит к увеличению свободнорадикального окисления. В экспериментальных моделях было показано, что активация минералокортикоидных рецепторов стимулирует кардиальный фиброз. Имеются данные о том, что при длительном (более 3 недель) устойчивом повышении концентрации альдостерона в циркулирующей крови происходит значительное ускорение пролиферации фибробластов с выраженной стимуляцией процессов периваскулярного фиброобразования вокруг как крупных, так и средних и мелких сосудов, в том числе в миокарде и других органах [8]. Доклинические исследования показали, что гиперактивация минералокортикоидных рецепторов играет ключевую роль в патогенезе ремоделирования сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и после инфаркта миокарда [9].

Важное значение в поддержании концентрации альдостерона в крови имеет функциональное состояние печени, где происходит его метаболизм. Замедление метаболизма альдостерона в функционально неполноценной печени при ХСН способствует повышению его содержания в организме. Поэтому вторичный гиперальдостеронизм при ХСН обусловлен не увеличением секреции альдостерона, а нарушением его инактивации [10]. Еще в 1970-е годы В.Г. Кукес впервые показал, что нарастание концентрации альдостерона в плазме крови у больных ХСН связано со снижением его метаболического клиренса, в то время как секреция альдостерона оставалась в пределах нормы [11].

Одной из главных причин нарушения метаболизма печени при ХСН является накопление в организме активных форм кислорода, в частности перекиси водорода ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), которые оказывают прямое окислительное действие на белки и дезоксирибонуклеиновую кислоту и инициируют цепные химические реакции, такие как перекисное окисление липидов, происходящие в основном внутри бислоя мембран, ядрах и митохондриях. Это может привести к повреждению и гибели клеток, а также появлению более активных свободных радикалов. Известно, что спинолактон непосредственно влияет на генерацию свободных радикалов в сосудах, уменьшая их образование и приводя к снижению концентрации продуктов перекисного окисления липидов [12].

**ТАБЛИЦА 1. Динамика концентрации альдостерона в плазме крови у больных с ХСН после введения этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола)**

Функциональный класс (ФК) по NYHA	Исходно	1-й день	3-й день	5-й день
III ФК	25,36±0,03	21,56±0,02	19,57±0,03	14,23±0,02
IV ФК	26,13±0,03	20,78±0,02	19,69±0,02	11,15±0,03

Поскольку 90% альдостерона метаболизируется в печени при участии системы цитохрома P450 3A4, а у больных с декомпенсацией ХСН этот эффект первого прохождения нарушен, гиперальдостеронизм связан в первую очередь с нарушением метаболической функции печени. Резкое снижение активности изофермента цитохрома P450 3A4 обуславливает повышение концентрации альдостерона в плазме крови. Спиринолактон — конкурентный антагонист альдостерона — является пролекарством, а его активный метаболит — канренон — образуется в печени под действие цитохрома P450 3A4 [13].

В экспериментальных работах В.В. Шумянцева и соавт. было показано зависимое от концентрации влияние антиоксидантного препарата этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) на электрохимическое восстановление цитохрома P450 3A4 [14]. В.В. Смирнов и соавт. у пациентов с ХСН III и IV функционального класса по NYHA выявили достоверное снижение концентрации альдостерона на 5-й день применения индуктора изофермента цитохрома P450 3A4 (табл. 1) [15].

Длительное повышение концентрации альдостерона в крови отмечается чаще, чем предполагалось ранее, и приводит к развитию различных патологических процессов. Изучение возможностей блокады эффектов альдостерона можно считать одним из перспективных направлений современной медицины, развитие, которого, вероятно, позволит улучшить результаты лечения больных с разными заболеваниями.

1. Маррел Р., Греннер Д., Мейс П., Родуэлл В. Биохимия человека: Т. 2, Пер. с англ.: М.: Мир, 2004.
2. Cao P, Bernhardt R. Modulation of aldosterone biosynthesis by adrenodoxin mutants with different electron transport efficiencies. Eur J Biochem 1999;265:152-9.
3. Peter M, Dubuis JM. Transcription factors as regulators of steroidogenic P-450 enzymes. Europ J Clin Invest 2000;30:14-20.
4. Ferrari P, Shaw S, Nicod J, et al. Active rennin versus plasma rennin activity to define aldosterone-to-renin ratio for primary aldosteronism. J Hypertens 2004;22:377-81.
5. Messaoudi S, Azibani F, Delcayre C, et al. Aldosterone, mineralocorticoid receptor, and heart failure. Moll Cell Endocrinol 2012;350:266-72.
6. Chai W, Garrelts IM, De Vries R, et al. Non genomic effects of aldosterone in the human heart: interaction with angiotensin II. Hypertension 2005;46:701-6.
7. Williams JS, Williams GH. 50th anniversary of aldosterone. J Clin Endocrinol

Metab 2003;88:2364-72.

8. Zannad F, Gattis Stough W, Rossignol P, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure with reduced ejection fraction: integrating evidence in clinical practice. Eur Heart J 2012;33:2782-95.
9. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, et al. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS trial study Group. Circulation 1990;82:1730-6.
10. Whaley-Connell A, Johnson MS, Sowers JR. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. Prog Cardiovasc Dis 2010;52(5):401-9.
11. Кукес В.Г. Функциональное состояние некоторых нейро-эндокринных систем у больных с хронической недостаточностью кровообращения. (материалы клинических, функциональных, биохимических, радионуклидных и морфологических методов исследования). Дисс. ... доктора мед. наук. М., 1970.
12. Палаткина Л.О., Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Окислительный стресс — роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности, возможности коррекции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012;11(6):91-4.
13. Parthasarathy HK, Menard J, White WB, et al. A double-blind randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. J Hypertens 2011;29:980-90.
14. Кукес В.Г., Шумянцева В.В., Булко Т.В., Арчаков А.И. Влияние антиоксидантного препарата Этоксидола на электрохимическое восстановление цитохромов P450 3A4, 2C9, 2D6. Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия 2013;3:7-13.
15. Смирнов В.В. Влияние этилметилгидроксипиридина малата на уровень альдостерона у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Итоги исследования отечественного препарата, антиоксиданта II поколения — Этоксидола. Москва, 2014.

### Increased aldosterone secretion in patients with chronic heart failure and approaches to its normalization

V.G. Kukes, A.B. Prokofiev, A.S. Zhestovskaia, V.V. Smirnov

Aldosterone — is a hormone produced by the adrenal cortex. It is the most active mineralocorticoid, that plays a central role in the regulation of blood pressure mainly by acting on kidneys to increase the amount of sodium reabsorption and potassium and hydrogen urinary excretion. The aldosterone secretion depends on (1) the renin-angiotensin system activity; (2) the sodium and potassium serum concentration; (3) the adrenocorticotropic hormone level; (4) the prostaglandins and the kallikrein-kinin system activity. The mineralocorticoid receptors are activated by aldosterone to promote its effects. Such receptors are expressed in the kidneys, and also in the endothelium and the vascular smooth muscle, heart and central nervous system. Aldosterone participates in the regulation of sodium and water balance by the volume-dependent mechanism. The functional state of the liver that metabolizes aldosterone has a significant impact on plasma aldosterone activity. Slowed metabolism of aldosterone in patients with liver dysfunction associated with chronic heart failure patients results in hyperaldosteronism.

**Key words.** Aldosterone, chronic heart failure, hyperaldosteronism, metabolism.

**Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (3), 64-66.**