

© И.Г.Каюков, А.В.Смирнов, М.А.Шабунин, А.М.Есаян, А.Г.Кучер, Е.С.Рысс, А.А.Кисина, Л.А.Щербак, Ю.А.Никогосян,  
Л.Н.Куколева, 2009  
УДК 616.152.32

*И.Г. Каюков<sup>1,3</sup>, А.В. Смирнов<sup>2,3</sup>, М.А. Шабунин<sup>2</sup>, А.М. Есаян<sup>1</sup>, А.Г. Кучер<sup>2</sup>,  
Е.С. Рысс<sup>2</sup>, А.А. Кисина<sup>2</sup>, Л.А. Щербак<sup>2</sup>, Ю.А. Никогосян<sup>3</sup>, Л.Н. Куколева<sup>3</sup>*

РЕДКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ПРАКТИКЕ «ВЗРОСЛОГО» НЕФРОЛОГА:  
СОСТОЯНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ГИПОКАЛИЕМИЕЙ.  
СООБЩЕНИЕ II. СИНДРОМ ЛИДДЛЯ

*I.G. Kaukov, A.V. Smirnov, M.A. Shabunin, A.M. Esayan, A.G. Kucher, E.S. Riss,  
A.A. Kisina, L.A. Sherbak, Yu.A. Nicogosian, L.N. Kukoleva*

RARELY DISEASES IN THE PRACTICE OF «ADULT» NEPHROLOGIST: THE  
STATE ASSOCIATED WITH HYPOKALIEMIA. COMMUNICATION II. LIDDLE  
SYNDROME

Кафедры <sup>1</sup> нефрологии и диализа, <sup>2</sup> пропедевтики внутренних болезней, <sup>3</sup> Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Синдром Лиддля описан в 1963 г. По современным представлениям является тубулопатией с аутосомно-доминантным типом наследования. Он определяется мутациями генов, контролирующими экспрессию  $\beta$  и  $\gamma$ -субъединиц эпителиальных натриевых каналов (ENaC), которые преимущественно располагаются на апикальных мембранах главных клеток связующих канальцев и кортикальных собирательных трубок. Заболевание встречается редко и проявляет себя объемзависимой низкорениновой гипертензией, гипокалиемией и метаболическим алкалозом. Синдром Лиддля нередко манифестирует в детском возрасте, но может впервые выявляться у взрослых и даже пожилых людей. В лечении используется ограничение соли в рационе, заместительная терапия солями калия и калийсберегающие диуретики (амилорид, триамтерен).

**Ключевые слова:** синдром Лиддля, патогенез, клиника, диагностика, лечение

ABSTRACT

The Liddle syndrome was described in 1963. And according to the modern views is a tubulopathy with autosomal dominant inheritance. It is determined by the mutation of the genes, controlling the expression of  $\beta$  and  $\gamma$ -subunits of epithelial sodium channels (ENaC), which are mostly located on the apical membranes of the main cells connecting tubules and cortical collecting ducts. The disease is very rare and shows itself in a volume-dependant, low rennin hypertension, hypokaliemia, and metabolic alkalosis. The Liddle syndrome quite often manifestoes in the childhood, but can be primary noticed in adults even in elderly patients. As a treatment organic salts in the ration, potassium salt substitutive therapy and potassium saving diuretics (amilorid, triamteren) are used.

**Key words:** Liddle syndrome, pathogenesis, clinic, diagnostic, treatment.

В нашем предыдущем сообщении [1] были рассмотрены общие вопросы физиологии и патофизиологии калиевого гомеостаза, патогенеза, классификации и клиники гипокалиемий. В настоящем разделе работы мы предполагаем продолжить обсуждение проблемы гипокалиемических состояний, большая часть из которых с той или иной вероятностью может встретиться в практике «взрослого» нефролога. Данная лекция будет посвящена одному варианту тубулопатий, ассоциированному с артериальной гипертензией, гипокалиемией и метаболическим алкалозом – синдрому Лиддля.

лиемией и метаболическим алкалозом – синдрому Лиддля.

*Синдром Лиддля* (синдром Лиддля, псевдоальдостеронизм, псевдогиперальдостеронизм, редк.: семейная артериальная гипертензия с метаболическим алкалозом [2] – наследственное заболевание с аутосомно-доминантным путем передачи, впервые описанное у представителей большой семьи в Алабаме G.W. Liddle и соавт. в 1963 г. [3].

*Распространенность* синдрома Лиддля неизвестна, хотя, очевидно, что встречается он очень редко. Т. Matsushita и соавт. [4] к 1998 г. насчитали в англоязычной литературе 30 описаний больных с синдромом Лиддля и 22 случая этого заболевания

Каюков И.Г. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого 17, кафедра нефрологии и диализа СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; тел.: (812)-3463926, факс: (812)-2349191; E-mail: kaukov@nephrolog.ru

было представлено в Японии. Анализ базы данных мировой медицинской литературы PubMed дает основания полагать, что с 1998 г. по настоящее время было опубликовано еще около полутора десятков описаний пациентов с синдромом Лиддла. В доступной русскоязычной медицинской периодике описаний синдрома Лиддла мы не встретили, хотя систематический анализ ее затруднен из-за отсутствия национальной информационной базы. Не исключено, что такие описания все-таки были. Не исключено, что распространенность синдрома Лиддла намного больше, однако многие случаи заболевания не диагностируются [5].

**Этиология.** Синдром Лиддла классическая наследственная болезнь, которая, как уже указывалось выше, передается по аутосомно-доминантному типу. В основе заболевания лежат мутации генов *SCNN1B* и *SCNN1G*, контролирующих, соответственно,  $\beta$  и  $\gamma$  субъединицы эпителиальных натриевых каналов (ENaC), расположенных на апикальных мембранах клеток эпителия тех отделов почечных канальцев, которые чувствительны к альдостерону. Возможно выявление синдрома Лиддла и у представителей семей, в которых ранее это заболевание не наблюдалось. В таком случае речь идет о развитии мутации *de novo* [6].

**Патогенез.** Молекулярную природу дефекта, приводящего к формированию клинической картины синдрома Лиддла в настоящее время можно считать достаточно хорошо установленной, по крайней мере, в основных чертах. Раскрытие этих механизмов является блестящим примером приложения достижений молекулярной биологии к клинической ситуации. Данная проблема столь интересна, что ее стоит рассмотреть подробнее. Однако для этого необходимо вернуться к более детальному обсуждению процессов ионного транспорта в дистальных отделах нефрона, основные представления о которых были кратко представлены в нашем предыдущем сообщении [1].

Амилорид-чувствительные ENaC – ионные каналы, которые экспрессируются в клетках эпителия дистального нефрона, респираторного тракта, кишечника и органов вкуса. Как уже отмечалось ранее, преобладающим местом их локализации в почках являются дистальные отделы связующих канальцев (СвК) и кортикальные собирательные трубки (КСТ). Здесь они обеспечивают один из важнейших шагов в реабсорбции натрия и жидкости. Эти процессы регулируются такими гормонами как альдостерон и вазопрессин, которые увеличивают активность данных каналов. Однако вазопрессинный путь регуляции транспорта натрия в этих отделах нефрона, по-видимому,

не имеет существенного значения в почках человека и некоторых других млекопитающих. У них нарастание реабсорбции натрия под влиянием этого пептида является кратковременным и быстро поддается повышению продукции PGE<sub>2</sub> – физиологического антагониста антидиуретического гормона [7].

Интенсивность переноса натрия определяется степенью «открытости» ENaC (Po) и их количеством на апикальной мембране нефротелия [8].

ENaC состоят из трех белковых субъединиц:  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ . Каждая из них содержит два трансмембранных домена, соединенных довольно длинной экстрацеллюлярной петлей, а N- и C-терминалы располагаются внутри клеток. Роль главной «поры» для натрия, по-видимому, играет  $\alpha$ -субъединица, однако максимальный трансмембранный поток этого катиона достигается тогда, когда все они объединяются в единый ансамбль.

Альдостерон после взаимодействия с МР-рецептором, образования гормон-рецепторного комплекса (ГРК), проникновения его в ядро и связывания с гормон-рецепторным элементом (ГРЭ) ДНК первоначально активирует синтез определенных белков (альдостерон-индуцированные протеины – АиП). На роль одного из «ближайших» АиП в настоящее время претендует SGK (SGK1, sgk) – серин-треониновая киназа. Не исключено, что непосредственно, фосфорилируя субъединицы ENaC, SGK увеличивает их активность. Однако большую роль, по-видимому, играет способность данного фермента фосфорилировать еще ряд внутриклеточных протеинов, вовлекающихся во встраивание и «изъятие» эпителиальных натриевых каналов из клеточных мембран. Представителями таких протеинов, в частности, являются ферменты Nedd4-2 и Nedd4-1 – члены семейства E3-убиквитин лигаз (см. ниже).

Для того, чтобы понять роль этих ферментов в регуляции транспорта ионов в главных клетках КСТ, реализации эффекта альдостерона и патогенезе синдрома Лиддла следует немного подробнее остановиться на убиквитин-зависимой системе протеолиза и деградации внутриклеточных белков. Роль этой системы и ее основного компонента – убиквитина направлена на уничтожение тех протеинов, которые клетке не нужны или опасны.

Убиквитин (от лат. ubique – вездесущий) – белок, присутствующий практически во всех клетках живых организмов. Он состоит из 76 аминокислотных остатков, его молекулярная масса сравнительно невелика, (немногим более 8 КДа). Убиквитин очень стабилен и его участие в различных биохимических процессах не приводит к изменению структуры данного протеина [9].

Процессы синтеза белков с участием нуклеиновых кислот детально исследованы. Они протекают внутри своеобразных внутриклеточных образований – рибосом. Рибосомы, по сути, небольшие автоматизированные производства по сборке белковых молекул из аминокислот по строго заданной программе. Однако, механизм уничтожения протеинов, возникающих и работающих внутри живой клетки, долгое время был мало интересен. Хотя сейчас стало понятным, что это совершенно неправильно.

Предположим, что, число, например, натриевых каналов на цитоплазматических мембранах стало намного больше (они, как и все трансмембранные каналы представляют собой белковые комплексы; см., в частности, выше – ENaC). Обилие данных каналов приведет к неконтролируемому поступлению натрия внутрь клетки по концентрационному градиенту (концентрация этого катиона в любой внеклеточной среде выше, чем во внутриклеточной). Вслед за натрием, по осмотическому градиенту через систему аквапоринов пойдет вода, что приведет к увеличению объема клетки или даже к ее разрыву. В реальности такого, практически никогда не происходит (развитие внутриклеточного отека, естественно, возможно, но связано с другими механизмами), в частности, и потому, что процессы синтеза и встраивания в клеточные мембраны этих каналов тесно сопряжены с их деградацией. Другими словами, число «входов» для натрия в клетку не может бесконечно возрастать, поскольку ранее образованные каналы будут разрушаться. Поэтому в норме между формированием каналов и их деградацией существует определенный баланс. Отсюда следует, что количество таких каналов может увеличиться либо за счет усиления их синтеза (или встраивания в мембрану), либо вследствие уменьшения их разрушения.

Так или иначе, в организме существует четко работающая система расщепления белков на малые фрагменты, из которых в рибосомах вновь собираются нужные ему протеины.

Процессы деградации белков протекают в специальных внутриклеточных образованиях – протеасомах и лизосомах. Лизосомальный гидролиз белков в контексте данного сообщения нас интересует меньше, хотя и его роль в деградации ENaC не исключена [8]. В тоже время на механизмах «разборки» протеинов в протеасомах необходимо остановиться подробнее.

Протеасома по современным представлениям представляет собой цилиндр, собранный из колец. Внутри нее находится канал, на внутренней поверхности которого располагаются активные центры,

непосредственно разрушающие белок. С торцов каналы протеасомы закрыты специальными крышками, которые открываются, когда белковая молекула подходит к отверстию канала. Очень важно, что разборка белка в протеасомах избирательна в том смысле, что в нее могут поступить только те белковые молекулы, которые подлежат деградации. Роль «черной метки», позволяющей протеину, подлежащему уничтожению, попасть внутрь протеасомы, как раз и выполняет убиквитин.

Убиквитин, ковалентно присоединяется к боковым остаткам лизина С-терминали субстрата (белка, который необходимо уничтожить). Данный процесс протекает в несколько этапов и контролируется системой ферментов. На первом этапе убиквитин-активирующий фермент (E1) связывает убиквитин. Этот механизм связан с затратой энергии, которая поступает за счет гидролиза АТФ. На втором этапе молекула активированного убиквитина связывается с одним из представителей убиквитин-конъюгирующих энзимов (E2) и часто, вслед за этим с убиквитин-лигазой (E3). E2 и E3 в клетках представлены в виде больших семейств, члены которых различаются по свойствам и внутриклеточной локализации. Процесс конъюгации убиквитина с субстратом, в принципе, может катализироваться как самим E2, так и E2 в комплексе с E3. Однако в регуляции состояния ENaC участие представителей семейства E3-лигаз, уже упомянутых Nedd4-2 и, по-видимому, в меньшей степени Nedd4-1, имеет решающее значение.

Чаще всего с белком, которому предстоит уничтожение, связывается не одна, а несколько молекул убиквитина, которые соединены между собой как бусины на нитке. Так или иначе, белковая молекула, меченная убиквитином, входит в протеасому, протягивается через ее центральный канал, где гидролизует до мелких фрагментов, иногда до аминокислот. Продукты гидролиза выходят из протеасомы через противоположное отверстие. Интересно, что сам убиквитин в протеасому не попадает и после уничтожения отмеченной молекулы вступает в новый цикл связывания с протеинами, подлежащими ликвидации.

С учетом сведений, приведенных выше, роль механизма образования-встраивания-деградации ENaC в реализации эффекта альдостерона и патогенезе синдрома Лиддла можно представить следующим образом. В обычных условиях Nedd4, сначала конъюгируя с активированным убиквитином, затем соединяются своей определенной областью (WW-домен) с четко ограниченной аминокислотной последовательностью на С-терминали (PPX<sub>n</sub>Y или «PY-домен») цитоплазматических

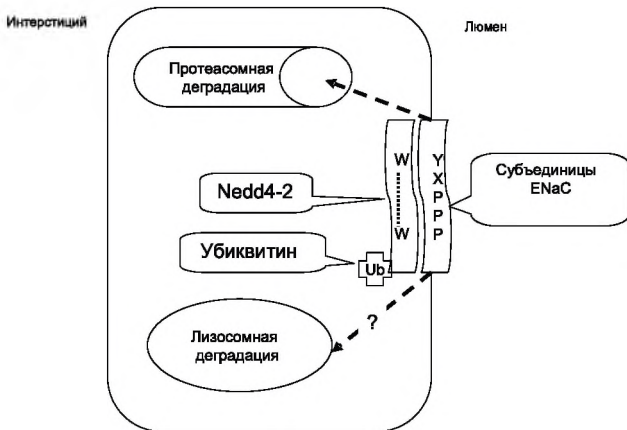


Рис. 1. Роль убиквитин-зависимого протеолиза в деградации эпителиальных натриевых каналов. Главные клетки КСТ и СвК. Объяснения в тексте.

отделов любой из трех субъединиц ENaC. При этом Nedd4, как в принципе и любые лигазы, играют роль своеобразных мостиков между одним и другим белком. Далее субъединица ENaC, таким образом, помеченная убиквитином, подвергается деградации в протеасомах (и, возможно, в лизосомах) по механизму, описанному выше (рис. 1).

Под действием альдостерона, как уже отмечалось ранее, усиливается синтез SGK, которая далее фосфорилирует ряд белков, в том числе Nedd4 (рис. 2). Фосфорилированные Nedd4 утрачивают сродство к PPPXY-последовательностям субъединиц ENaC. При этом присоединение остатков фосфорной кислоты к WW-доменам Nedd4-2 способствует тому, что на них «салятся» определенные регуляторные белки – 14-3-3 протеины (см. рис. 2). В такой ситуации конъюгация Nedd4-2 и, следовательно, убиквитина, с PPPXY-последовательностям субъединиц ENaC становится невоз-

можной (см. рис. 2). В конечном итоге теряется возможность деградации этих протеинов в протеасомах и, не исключено, в лизосомах (см. рис. 2). Из-за этого «длительность жизни» ENaC в апикальных мембранах главных клеток дистальных связующих канальцев и кортикальных собирательных трубок увеличивается и их число, в итоге, возрастает. Таким образом, **альдостерон увеличивает количество эпителиальных натриевых каналов** не столько за счет нарастания их синтеза и встраивания в мембраны (хотя такие эффекты, как и повышение активности отдельных каналов под действием данного стероида, по-видимому, также имеют место), сколько **за счет уменьшения деградации ENaC** (см. рис. 2).

Как бы ни был значим эффект альдостерона в отношении замедления деградации ENaC, еще раз подчеркнем, что действие этого гормона на транспорт ионов в главных клетках КСТ и СвК не ограничивается только им. Имеющиеся данные позволяют полагать, что изменения реабсорбции/секреции натрия и калия в эпителиальных клетках дистального отдела нефрона, чувствительных к влиянию этого минералкортикоида, определяются рядом механизмов.

Влияние альдостерона на деятельность эпителиальных клеток дистального нефрона, которые могут привести к изменениям тубулярного транспорта натрия и калия:

- Подавление убиквитин-опосредованной протеасомной деградации ENaC,
- Подавление убиквитин-опосредованной лизосомной деградации ENaC (?),
- Усиление синтеза субъединиц ENaC,
- Активация встраивания ENaC в клеточные мембраны,

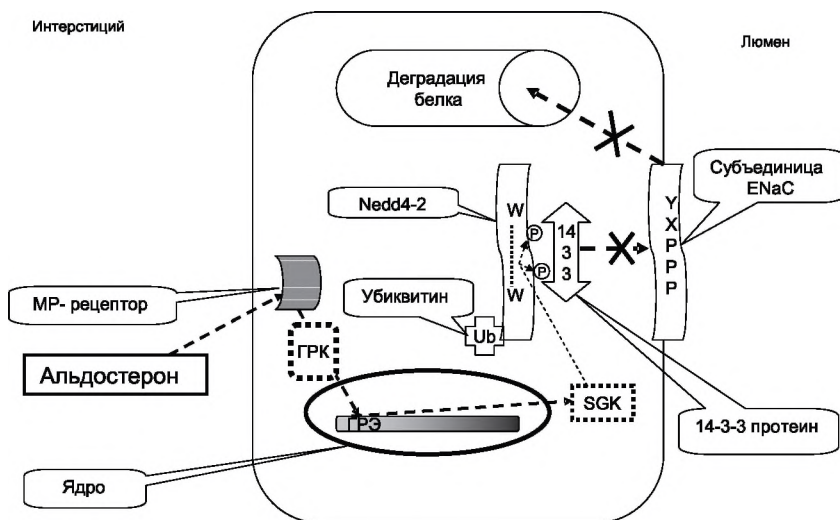


Рис. 2. Роль альдостерона в замедлении деградации эпителиальных натриевых каналов (объяснения в тексте).

- Непосредственная активация ENaC за счет SGK (в том числе путем активации SGK с участием KS-WKN1 – kidney specific with no lysine [K] kinase),
- Деубиквитилование ENaC за счет Usp2-45,
- Усиление синтеза  $\alpha 1/\beta 1$  субъединиц Na, K-ATФазы,
- Непосредственная активация Na, K-ATФазы за счет CHIF (corticoid hormone-induced factor),
- Другие механизмы.

Из представленных выше возможных путей воздействия альдостерона на транспорт натрия и калия в клетках эпителия почечных канальцев, чувствительных к

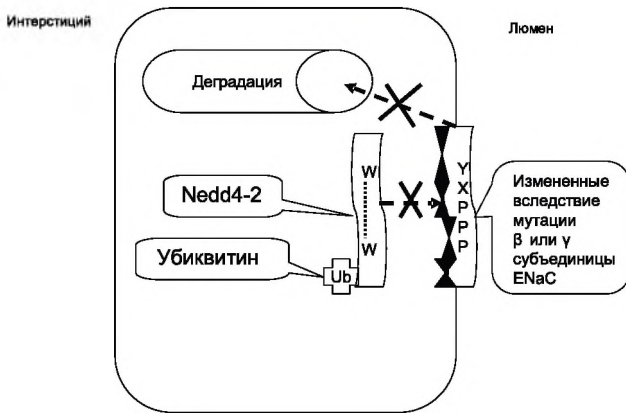


Рис. 3. Роль нарушений убиквитин-зависимого протеолиза в деградации эпителиальных натриевых каналов в патогенезе синдрома Лиддла (объяснения в тексте).

влиянию данного гормона кратко обратим внимание еще на два. Во-первых, как показали результаты ряда недавних исследований, при воздействии альдостерона не только нарушается убиквитилирование субъединиц ENaC, но и может происходить отделение убиквитина (деубиквитилирование), уже связавшегося с PY-доменами белков этого канала. Данный процесс реализуется через усиление синтеза специфической протеазы -Usp2-45. Во-вторых, имеющиеся данные позволяют полагать, что альдостерон может способствовать не только усилению синтеза, но и увеличению активности SGK за счет повышения образования KS-WKN1 (см. выше) – киназы, которая, в свою очередь, способна фосфорилировать SGK. Так или иначе, оба этих механизма «продлевают жизнь» ENaC в апикальных мембранах главных клеток КСТ и СвК со всеми вытекающими последствиями.

По современным представлениям при синдроме Лиддла происходит следующее. Различные виды мутаций *SCNN1B* и *SCNN1G*, контролирующих, соответственно, I и i субъединицы эпителиальных натриевых каналов, приводят к нарушению

структуры цитоплазматических отделов C-терминалей одного из этих протеинов, в первую очередь, PPPXY. В такой ситуации связывание этих последовательностей с WW-доменами Nedd4-2 и, соответственно, с убиквитином становится невозможным. Следовательно, нарушается и протеасомная деградация данных протеинов. В конечном итоге, число ENaC, встроенных в апикальные мембраны главных клеток СвК и КСТ, нарастает, то есть наблюдается картина, практически идентичная действию альдостерона. При этом очень важно, что функциональные свойства каналов в отношении транспорта натрия не страдают (рис. 3). Заметим, также, что нам не известны описания мутаций гена, контролирующего α-субъединицу ENaC, приводящих к формированию фенотипа синдрома Лиддла. Кроме того, роль других механизмов, потенциально способных усилить реабсорбцию натрия и, соответственно, секрецию калия в КСТ и СвК (см. выше) при синдроме Лиддла еще предстоит оценить.

Так или иначе, **основным звеном патогенеза синдрома Лиддла на субклеточном-молекулярном уровне следует считать замедление деградации ENaC, встроенных в апикальные мембраны главных клеток КСТ и дистальных отделов СвК.**

При этом увеличение числа и, возможно, активности ENaC в люменальных мембранах клеток эпителия КСТ и СвК (рис. 4) приводит к усилению тубулярной реабсорбции натрия ( $RNa^+$  – см. рис. 4) в этих отделах нефрона. По механизму, описанному выше, повышение  $RNa^+$  вызывает нарастание канальцевой секреции калия ( $EK^+$  – см. рис. 4), увеличение его почечных потерь и снижение концентрации этого катиона в сыворотке крови ( $sK^+$  – см. рис. 4). Это и становится основой развития гипокалиемии, которая является одной из наиболее характерных черт синдрома Лиддла (см. рис. 4). Важно подчеркнуть, что становление гипокалиемии происходит при этом заболевании, несмотря на обычно сниженные уровни концентрации альдостерона плазмы (КАП).

Дальнейшая цепь событий, приводящая к формированию фенотипа (клинической картины) синдрома Лиддла представляется следующей. Увеличение реабсорбции натрия в КСТ и СвК и последующее усиление обратного всасывания воды ( $RH_2O$  – см. рис. 4) в этих от-

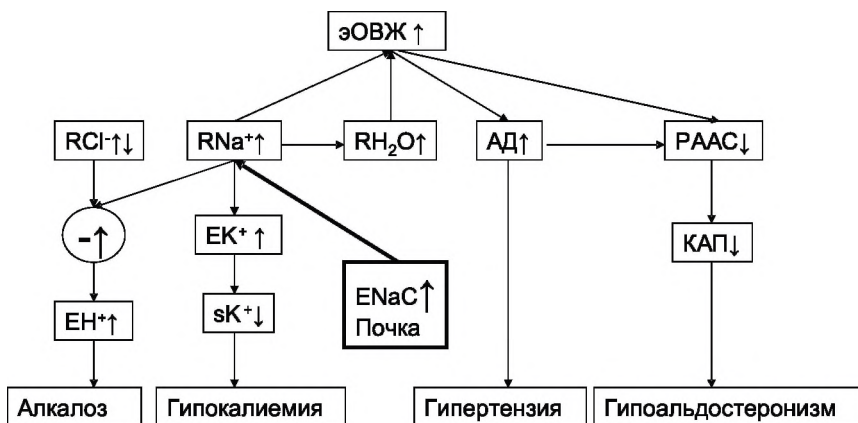


Рис. 4. Патогенез синдрома Лиддла (объяснения в тексте).

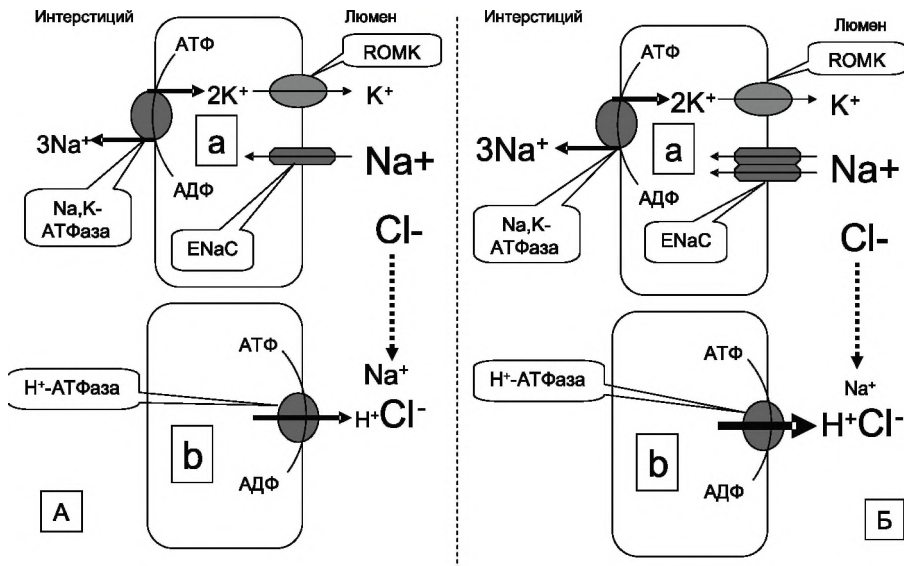


Рис.5. Гипотетический механизм развития алкалоза при синдроме Лиддля. А – норма, Б – синдром Лиддля, а – главная клетка КСТ, б – вставочная  $\alpha$ -клетка КСТ. Остальные объяснения в тексте.

делах канальцевого аппарата нефрона приводит к их накоплению в организме и, соответственно, к увеличению эффективного объема внеклеточной жидкости (ЭОВЖ – см. рис. 4). Последнее по механизму обратной связи подавляет активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС – см. рис. 4) с соответствующим снижением КАП (см. рис. 4) вызывает подъем артериального давления (АД – см. рис. 4) и служит основой формирования объемзависимой артериальной гипертензии (см. рис. 4). В связи с этим синдром Лиддля в некоторых кардиологических и эндокринологических публикациях рассматривается как вариант низкорениновой АГ. Стоит, однако, отметить, что КАП при этом состоянии может быть либо сниженной (чаще), либо нормальной (реже).

Нередкой (но, по-видимому, не обязательной) чертой синдрома Лиддля является развитие метаболического алкалоза различной степени выраженности. Интересно, что в некоторых интернет-ресурсах, посвященных данному заболеванию, в качестве одного из клинических проявлений синдрома Лиддля упоминают не метаболический алкалоз, а метаболический ацидоз (напр., [10]). Такая точка зрения, несомненно, ошибочна, поскольку противоречит описаниям случаев этой патологии, имеющимся в медицинской литературе и сведениям, приводящимся в наиболее авторитетных руководствах и обзорах. Тем не менее, подобная ошибка, на наш взгляд, не случайна. Дело в том, что в сознании многих врачей низкие уровни альдостерона (что, в целом, характерно для синдрома Лиддля) обычно справедливо ассоциируются с ацидозом. Однако синдром Лиддля является исключе-

нием из данного правила. С другой стороны патогенетические основы метаболического алкалоза при этом заболевании требуют объяснения. К сожалению, в доступной литературе мы не нашли сведений по данной проблеме, поэтому осмелимся предложить собственную гипотезу. По нашему мнению, наиболее простым объяснением может быть следующее. Предположим, что реабсорбция натрия в главных клетках КСТ и СвК, не сопровождается эквивалентным нарастанием обратного всасывания анионов хлора (рис. 5, А, а). В такой

ситуации сумма отрицательных зарядов в тубулярной жидкости должна несколько увеличиться (см. рис. 5, А, б). В свою очередь, вставочные  $\alpha$ -клетки кортикальной собирательной трубки являются важнейшим местом активной секреции ионов водорода, определяющей, прежде всего, деятельностью протонного насоса ( $H^+$ -АТФазы) на апикальных мембранах этих представителей тубулярного эпителия (см. рис. 5, А, б).

Секреция ионов водорода в данном отделе нефрона, наряду с реабсорбцией бикарбоната в проксимальном канальце, является важнейшим механизмом участия почки в поддержании относительного постоянства рН внеклеточной жидкости. Очевидно, что протонной помпе будет работать тем легче, чем больше будет отрицательный заряд канальцевой жидкости, поскольку протоны заряжены положительно, а положительные и отрицательные заряды, как известно, притягиваются. В принципе такой механизм контроля за секрецией ионов водорода в дистальном нефроне хорошо известен и, во многом, определяет уровень их выведения за счет так называемой «эксекреции титруемых кислот». В данном случае протоны, выбрасываемые  $H^+$ -АТФазой в просвет канальца «забуфериваются» в тубулярной жидкости анионными остатками ряда сильных неорганических (тем же хлором, фосфатом, сульфатом) и некоторых органических кислот. При этом в окончательную мочу значительная часть протонов попадает в виде соляной, серной, фосфорной кислот.

Повышение содержания неабсорбируемых или мало реабсорбируемых анионов в содержимом дистальных отделов нефрона, как только что от-

Таблица 2

**Случаи выявления синдрома Лиддля в Японии (по Т. Matsushita и соавт.)**

Номер случая	Возраст установки диагноза, лет	Пол	Возраст выявления первых проявлении заболевания, лет
1*	14	Женский	10
2*	16	Мужской	14
3*	17	Мужской	14
4*	21	Мужской	19
5	15	Женский	1
6	21	Женский	14
7	24	Женский	10
8	28	Мужской	14
9	22	Женский	14
10	22	Мужской	22
11	30	Женский	27
12	18	Женский	<18
13	62	Женский	57
14	59	Мужской	52
15	70	Женский	70
16	72	Мужской	57
17	82	Мужской	62
18	79	Мужской	70
19	78	Женский	75

Примечание. \*Случаи 1 и 2 и случаи 3 и 4 выявлены у представителей одних и тех же семей.

мечалось выше, неизбежно ведет к облегчению канальцевой секреции протонов, увеличивает их экскрецию с мочой и, в конечном итоге, способствует развитию алакалоза. Подобные ситуации отнюдь не редкость в клинической практике. Так, например, во многом можно объяснить формирование алакалоза при действии фуросемида, который по химической структуре является кислотой. Проникая в просвет нефрона в основном за счет проксимальной тубулярной секреции, фуросемид не подвергается дальнейшим превращениям в других отделах почечных канальцев, не реабсорбируется и не секретуруется. Поэтому, в дистальных участках нефрона концентрация анионных остатков 5-(Аминосульфонил)-4-хлор-2 [(2-фуранилметил)] аминобензойной кислоты, которая и представляет собой данный диуретик, возрастает, электроотрицательность содержимого канальца увеличивается, что ведет к усилению экскреции ионов водорода и служит основой для развития алакалоза.

Вернемся, однако, к синдрому Лиддля. При данном заболевании в КСТ и СвК реабсорбция натрия возрастает (см. рис. 5, Б, а). Если в данном случае, обратное всасывание хлора эквивалентно не увеличится, относительная концентрация этого аниона в канальцевой жидкости (число отрицательных зарядов) повысится, что согласно представлениям, изложенным выше, должно усилить тубулярную секрецию протонов и их потерю с мочой (см. рис. 4 и рис. 5, Б, б).

Одним из возражений против возможности такого механизма формирования алакалоза при синдроме Лиддля может быть то, что увеличение реабсорбции натрия в кортикальных собирательных трубках сопровождается усилением тубулярной секреции калия. В таком случае в просвете канальца наблюдается не только отток (натрий), но и приток (калий) катионов, что в какой-то мере должно компенсировать избыток отрицательных зарядов. Однако, можно предположить, что поступление калия не уравнивает полностью утечку натрия из дистальных отделов нефрона. Лимитирующим фактором здесь может выступать деятельность Na,K-АТФазы, которая вводит в тубулярную клетку только два иона калия в обмен на выведение трех ионов натрия (см. рис. 5). Поэтому внутриклеточного пула калия, подлежащего секреции, в главных клетках КСТ и СвК может не хватить для покрытия дефицита положительных зарядов в тубулярном содержимом.

В любом случае все представления о патогенетических механизмах формирования алакалоза при синдроме Лиддля, описанные выше, остаются су-

губо гипотетическими и справедливы они или нет, могут показать только дальнейшие исследования.

*Клиника.* Как уже указывалось выше, синдром Лиддля является наследственным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования. По-видимому, он может наблюдаться у представителей разных рас и национальностей. Во всяком случае, известны его описания у англо-саксонцев, испанцев, афро-американцев, японцев и китайцев. [4-6] Как и многие наследственные заболевания, Синдром Лиддля может выявляться у детей разного возраста. Имеются случаи диагностики этого заболевания у новорожденных. Тем не менее, в медицинской литературе известно много описаний первой манифестации (или, во всяком случае, первого выявления) синдрома Лиддля у взрослых и даже пожилых людей. Например, Т. Matsushita и соавт. привели следующую статистику диагностики синдрома Лиддля в Японии [4] (табл. 2).

Так или иначе, основными клинико-лабораторными проявлениями синдрома Лиддля являются следующие:

- Объемзависимая артериальная гипертензия,
- Гипокалиемия, в том числе с характерными клиническими проявлениями (напр. см. [1]),
- Метаболический алакалоз (+),
- Полиурия (-+),
- Снижение концентрации альдостерона плазмы (+-),
- Низкие уровни активности или концентрации ренина плазмы.

При синдроме Лиддла нередко наблюдаются различные сердечно-сосудистые осложнения (инфаркты, инсульты), которые, в основном, связывают с наличием трудно контролируемой артериальной гипертензии. Частота таких осложнений по некоторым данным выше, чем при других формах АГ. Стойкое и высокое артериальное давление у таких больных может стать и причиной развития терминальной почечной недостаточности. Такие случаи обычно ассоциируются с несвоевременной диагностикой и неадекватным лечением синдрома Лиддла [5].

Диагноз синдрома Лиддла весьма непростая задача, хотя бы потому, что многие врачи просто не осведомлены о существовании этого заболевания. В принципе, он должен базироваться на тех клинико-лабораторных признаках, которые представлены выше. Огромное значение имеет семейный анамнез и анализ родословных. Хотя, как уже отмечалось ранее, нельзя исключить появление новой мутации у представителей семей, в которых ранее данная болезнь не проявлялась.

Надежным подтверждением диагноза могут служить только результаты молекулярно-генетического анализа, выполнение которого представляет сложную проблему [11]. К сожалению, в современной России этот вопрос практически не разрешим.

Дифференциальный диагноз синдрома Лиддла, пожалуй, еще более сложен, чем просто появление подозрения на наличие данного заболевания. Детальный анализ этой проблемы, прежде всего, требует рассмотрения клинико-патогенетических особенностей целого ряда состояний ассоциирующихся с артериальной гипертензией, гипокалиемией и алкалозом. Описать, по крайней мере, часть из них мы надеемся в последующих сообщениях. Кроме того, дифференциальной диагностике гипокалиемий, на наш взгляд, следует посвятить отдельную лекцию. Поэтому здесь мы приведем только перечень ряда патологий, которые наиболее близко могут имитировать синдром Лиддла:

- Первичный альдостеронизм (синдром Конна),
- Синдром кажущегося избытка минералкортикоидов (дефицит  $11\beta$ -ГСДГ II),
- Злоупотребление препаратами или продуктами на основе корня лакрицы (солодки),
- Некоторые варианты синдрома Кушинга,
- Альдостеронизм, корригируемый глюкокортикоидами.

*Лечение.* На сегодняшний день лечение синдрома Лиддла сводится к следующему:

- Жесткое ограничение потребления соли,
- Коррекция гипокалиемии,

- Назначение калийсберегающих диуретиков (амилорид, триамтерен).

По некоторым данным, бессолевая диета сама по себе, может купировать проявления синдрома Лиддла, по крайней мере, у части больных.

Коррекция гипокалиемии проводится по общим правилам. При наличии клинических или электрокардиографических проявлений данного состояния назначают инфузионную терапию хлоридом калия. Многие пациенты вынуждены получать заместительное лечение солями калия перманентно (чаще всего 10%-15% растворы KCl *per os*). Доза в этом случае определяется индивидуально и обычно делится на 3-4 приема в сутки. При маловыраженной гипокалиемии, по-видимому, возможно назначение официальных препаратов, содержащих соли калия.

Патогенетическим подходом служит назначение калийсберегающих диуретиков (блокаторов ENaC) – амилорида и триамтерена. При этом показано, что одни пациенты лучше реагируют на триамтерен, другие – на амилорид [5]. К сожалению, доступные и дешевые лекарственные формы этих препаратов отсутствуют во всем мире. Чаще они поступают на рынок в виде композитов (например, триампур), которые обычно включают тиазидовые диуретики. Само по себе наличие тиазидов в лекарственной форме, наверное, может быть и добром и злом. С одной стороны они могут усугублять гипокалиемию, с другой – способствовать коррекции объемзависимой гипертензии, характерной для синдрома Лиддла.

Со времен G.W. Liddle принято считать, что применение антагонистов альдостерона (верошпирон) мало эффективно при данном заболевании, что полностью соответствует современным представлениям о его этиопатогенезе. Отсутствие позитивной реакции на терапию спиронолактонами таких больных выдвигается даже в качестве дифференциально-диагностического теста при синдроме Лиддла. В то же время некоторые авторы допускают возможность назначения этого препарата, исходя из того, что он блокирует влияние кортизола на минералкортикоидный рецептор, вызывая нефро- и кардиопротективное действие [12].

С точки зрения о патогенезе синдрома Лиддла использование таких распространенных гипотензивных, нефро-, кардиопротекторных и, потенциально, «гиперкалиемических» препаратов, как ингибиторы ангиотензин I-превращающего фермента или блокаторы  $AT_1$ -рецепторов ангиотензина II представляется мало оправданным. Хотя, на наш взгляд, целесообразность их использования целиком исключить нельзя, если признать возможность



сохранения частичного контроля со стороны альдостерона за транспортом ионов натрия и калия в дистальных отделах нефрона при данном заболевании. По нашему мнению, заслуживают внимание и перспективы применения у пациентов с синдромом Лиддла акваретиков – нового класса препаратов, противодействующих гидроосмотическому эффекту вазопрессина, но оказывающих малое влияние на экскрецию солей. Они могут оказаться полезными в коррекции артериальной гипертензии у таких больных. Насколько справедливы данные предположения, может показать только будущее.

В заключение отметим, что существуют наблюдения об успешном использовании заместительной почечной терапии у больных с синдромом Лиддла с терминальной почечной недостаточностью. В этих случаях трансплантация почки от трупного донора практически полностью корректировала метаболические и гемодинамические проявления данного заболевания [5]. Эти данные служат блестящим клиническим подтверждением концепции, выдвинутой еще G.W. Liddle и соавт., о первичной почечной природе впервые описанного ими заболевания.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Каюков ИГ, Смирнов АВ, Шабунин МА и др. Редкие заболевания в практике «взрослого» нефролога: состояния ассоциированные с гипокалиемией. Сообщение I. Гомеостаз калия, классификация и клиника гипокалиемий. *Нефрология* 2008; 12(4): 81-92
2. Савенкова НД, Папаян АВ, Левишвили ЖГ. *Тубулопатии в практике педиатра. Руководство для врачей.* Левша, СПб., 2006; 144
3. Liddle GW, Bledsoe T, Coppage WS, Jr. A familial renal disorder simulating primary aldosteronism but with negligible aldosterone secretion. *Trans Assoc Am Phys* 1963; 76: 199-213
4. Matsushita T, Miyahara Y, Matsushita M et al. Liddle's syndrome in an elderly woman. *Intern Med* 1998;37(4):391-395
5. Warnock DG. Liddle syndrome: an autosomal dominant form of human hypertension. *Kidney Int* 1998;53(1):18-24
6. Wang Y, Zheng Y, Chen J, Wu H, Zheng D, Hui R. A novel epithelial sodium channel gamma-subunit de novo frameshift mutation leads to Liddle syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67(5):801-804
7. Schafer JA. Abnormal regulation of ENaC: syndromes of salt retention and salt wasting by the collecting duct. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283(2):F221-F235
8. Rotin D. Role of the UPS in Liddle syndrome. *BMC Biochem* 2008; 21 [Suppl 1]: S5-S12
9. Левицкий М. Убиквитин. [www.krugosvet.ru/articles/125/1012584/1012584a1.htm-23k](http://www.krugosvet.ru/articles/125/1012584/1012584a1.htm-23k) -; Убиквитин-зависимая система протеолиза: деградация белков. [medbiol.ru/genexp/00134ef5.htm](http://medbiol/genexp/00134ef5.htm) - 8k -
10. Liddle syndrome. [www.bhsoc.org/bhf\\_factfiles/Liddle%20Syndrome%20Final%20Draft.doc](http://www.bhsoc.org/bhf_factfiles/Liddle%20Syndrome%20Final%20Draft.doc)
11. Findling JW, Raff H, Hansson JH, Lifton RP. Liddle's syndrome: prospective genetic screening and suppressed aldosterone secretion in an extended kindred. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(4):1071-1074
12. Monnens L, Levtchenko E. Distinction between Liddle syndrome and apparent mineralocorticoid excess. *Pediatr Nephrol* 2004;19(1):118-119

Поступила в редакцию 20.11.2008 г.  
Принята в печать 10.02.2009 г.