

Макронодулярная двусторонняя гиперплазия надпочечников: патогенез и генетические аспекты

М.Ю.Юкина[✉], Н.Ф.Нуралиева, Д.Г.Бельцевич, Е.А.Трошина, Н.М.Платонова

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России. 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Макронодулярная двусторонняя гиперплазия надпочечников (МДГН) – это, в большинстве случаев, генетически детерминированное заболевание, которое проявляется симптомами гиперкортицизма. Диагностика МДГН зачастую представляет сложности в связи с отсутствием типичных клинических проявлений, спорными лабораторными данными, большим количеством и различными диагностическими критериями (cut-off points) тестов, низкой специфичностью при лучевой диагностике.

Согласно последним данным, центральную роль в гормональной гиперсекреции и клеточной пролиферации при МДГН играют aberrantly expressed мембранные рецепторы в коре надпочечников, эктопическая продукция адренокортикотропного гормона, дефекты в аденилатциклазной и Wnt-сигнальных системах, нарушения стероидогенеза. Однако точные молекулярные механизмы, ответственные за развитие МДГН, неизвестны. Идентификация патогенетических механизмов развития МДГН позволит разработать новые методы своевременной диагностики и комплексного лечения заболевания.

Ключевые слова: макронодулярная двусторонняя гиперплазия надпочечников, aberrantly expressed мембранные рецепторы, гиперкортицизм.

[✉]endo-yukina@yandex.ru

Для цитирования: Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Бельцевич Д.Г. и др. Макронодулярная двусторонняя гиперплазия надпочечников: патогенез и генетические аспекты. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 88–93.

Macronodular bilateral adrenal hyperplasia: the pathogenesis and genetic aspects

M.Yu.Yukina[✉], N.F.Nuralieva, D.G.Beltsevich, E.A.Troshina, N.M.Platonova

Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117036, Russian Federation, Moscow, ul. Dmitriya Ulianova, d. 11

Macronodular bilateral adrenal hyperplasia (MBAH) in major cases is genetically-determined disease, which is manifested by symptoms of hypercortisolism. The MBAH is a diagnostic challenge due to the lack of usual clinical features, the questionable laboratory data, the great amount of tests, the different cutoff points and the lack of specificity of radiological characteristics.

According to the latest data, a central role in hormonal hypersecretion and cellular proliferation in MBAH play aberrant membrane receptors of adrenal cortex, ectopic adrenocorticotrophic hormone production, defects in adenylate cyclase and Wnt signaling systems, disorders of steroidogenesis. However, the exact molecular mechanisms, responsible for the development of MBAH, are unknown. The identification of pathogenetic mechanisms of development MBAH will allow to develop new methods of timely diagnostics and comprehensive treatment of the disease.

Key words: macronodular bilateral adrenal hyperplasia, aberrant membrane receptors, hypercortisolism.

[✉]endo-yukina@yandex.ru

For citation: Yukina M.Yu., Nuralieva N.F., Beltsevich D.G. et al. Macronodular bilateral adrenal hyperplasia: the pathogenesis and genetic aspects. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 88–93.

Введение

Макронодулярная двусторонняя гиперплазия надпочечников (МДГН) – это редкая причина эндогенного синдрома Иценко–Кушинга – СИК (менее 2%), характеризующаяся двусторонним увеличением надпочечников с образованием 1 или более непигментированных узлов диаметром более 1 см на фоне сниженного или неопределяемого уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ) [1–3]. Распространенность двустороннего поражения надпочечников (двусторонней инциденталомы надпочечника) в целом составляет 10–15%. В типичном случае МДГН клинически проявляется манифестным или, чаще, субклиническим СИК (сСИК), однако также описаны случаи конкурентной секреции минералокортикоидов или половых стероидов [2, 4, 5].

Заболевание манифестирует преимущественно в возрасте 50–60 лет, с одинаковой частотой у мужчин и женщин [2, 6]. Также МДГН встречается на 1-м году жизни в рамках синдрома МакКьюна–Олбрайта, который характеризуется классической триадой: фиброзная остеодисплазия, преждевременное половое созревание, нарушение пигментации кожи [6, 7].

МДГН впервые описана в 1964 г. у 40-летней больной с АКТГ-независимым гиперкортицизмом (ГК) и множеством узлов в надпочечниках общей массой 94 г [6]. Данный случай (первичная гиперплазия надпочечников на фоне супрессии АКТГ) выходил за рамки общепринятой классификации, согласно которой МДГН развивается вторично в результате хронической стимуляции АКТГ при болезни Иценко–Кушинга (БИК) или эктопической АКТГ-секреции [1–3].

Для описания МДГН использовалось множество разных терминов: массивная макронодулярная адренокортикальная болезнь, автономная макронодулярная адrenalная

гиперплазия, АКТГ-независимая массивная билатеральная адrenalная болезнь, макронодулярная адrenalная дисплазия и гигантская макронодулярная болезнь [2, 6], АКТГ-независимая макронодулярная гиперплазия надпочечников [2, 3, 6, 8].

Наиболее часто МДГН проявляется сСИК [3, 6], при котором отмечается гиперсекреция кортизола малой интенсивности, не приводящая к развитию ярких признаков заболевания. Однако, несмотря на отсутствие типичных клинических проявлений, у пациентов с сСИК значительно чаще выявляются такие проявления метаболического синдрома, как ожирение, нарушение углеводного обмена, артериальная гипертензия, дислипидемия, а также остеопороз [9, 10]. Также следует отметить, что субклинический ГК может переходить в развернутый СИК в 1,5% случаев в течение года и в 25% случаев в течение 5 лет [6, 8].

Ввиду отсутствия выраженных клинических проявлений от момента манифестации заболевания до постановки диагноза зачастую проходит несколько лет, по данным некоторых исследователей – до 7, 8 лет [3, 6, 11]. Главный критерий диагностики сСИК – отсутствие адекватного подавления уровня кортизола плазмы на фоне ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона и нормальный уровень свободного кортизола в суточной моче [9]. Также маркерами субклинического ГК являются неопределяемый или сниженный или низконормальный уровень АКТГ плазмы [3].

По данным визуализирующих методов исследования при МДГН определяется значительное двустороннее увеличение надпочечников с многочисленными узлами до 5 см в диаметре (см. рисунок). На компьютерной томограмме (КТ) узлы гипоинтенсивны, в большинстве случаев увеличивают плотность после введения контраста. На магнит-

но-резонансной томограмме надпочечники изоинтенсивны по отношению к селезенке и гипоинтенсивны по отношению к печени на T_1 -взвешенных изображениях и гиперинтенсивны по отношению к печени и селезенке на T_2 -взвешенных изображениях.

Двусторонний характер макронодулярной гиперплазии – это временной признак. Описаны случаи одностороннего узлообразования с развитием контралатеральной гиперплазии спустя некоторое время [2, 3, 11]. Также и размеры узлов, имеющие тенденцию к росту [8], первоначально могут описываться как микронодулярная гиперплазия или простая гиперплазия надпочечников. Кроме того, описаны случаи диффузного увеличения надпочечников без узлообразования [2, 3]. Нормальная томограмма надпочечников также не исключает МДГН у больных АКГТ-независимым эндогенным ГК [3].

При МДГН масса надпочечников увеличивается в несколько раз и может достигать 500 г. В ткани надпочечников определяются ограниченные от окружающей ткани (но не инкапсулированные) узлы до 10 см в диаметре. В типичном случае узлы желтого цвета и состоят из 2 типов клеток: со светлой цитоплазмой (богатые липидами), которые формируют шнуropyдобные структуры, и с плотной цитоплазмой, которые формируют гнездовые или островковые структуры. Межузловая (интранодулярная) ткань при МДГН может быть как патологически изменена (в одних случаях имеет место диффузная гиперплазия, а в других – атрофия), так и иметь нормальное строение [2, 3].

Ранее предполагалось, что МДГН является следствием хронической стимуляции коры надпочечников АКГТ (при длительном течении БИК или эктопической АКГТ-секреции) с последующим развитием ее автономии [3, 6]. Сообщалось о нескольких случаях перехода АКГТ-зависимого ГК в АКГТ-независимый. Однако против данной гипотезы говорят редкое развитие синдрома Нельсона в исходе двусторонней адrenaлэктомии у больных МДГН, а также высокий уровень продукции кортизола в культуре клеток МДГН в питательной среде, несмотря на отсутствие АКГТ [6].

Согласно данным некоторых исследований, в клетках, составляющих узлы, имеет место уменьшение экспрессии некоторых ферментов стероидогенеза. Так, иммуногистохимические исследования продемонстрировали, что фермент 3β -HSD2 экспрессировался только в больших светлых клетках, тогда как CYP17 ($p450C_{17}$) – преимущественно в меньших плотных клетках. Определено, что ферменты CYP11A1, CYP21A2, CYP11B2 присутствуют в обоих типах клеток на сниженном уровне, способствуя несостоятельности синтеза стероидов. Таким образом, можно предположить, что гиперсекреция стероидных гормонов при МДГН обусловлена не усилением их синтеза, а увеличением числа адренокортикальных клеток узлов [1–3]. Действительно, в одном исследовании [5] выявлена достоверная связь между объемом надпочечников и степенью нарушения секреции кортизола. Этим можно объяснить наиболее часто встречающееся субклиническое течение и более позднюю клиническую манифестацию ГК при МДГН в сравнении с другими причинами СИК: для развития манифестного ГК размеры надпочечников должны превышать определенный минимальный порог.

Аберрантные рецепторы

Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что стероидогенез при МДГН регулируется гормонами, отличными от АКГТ, вследствие аберрантной экспрессии различных рецепторов в адренокортикальной ткани. Анализ вторичных мессенджеров установил, что аберрантные рецепторы, связанные с G-белком, регулируют стероидогенез, имитируя внутриклеточные процессы, которые в норме запускаются рецептором АКГТ (генерация вторичного мессенджера циклического аденозинмонофос-

МДГН на сканах КТ.



фата – цАМФ и активация протеинкиназы А, фосфорилирующей внутриклеточные белки, участвующие в синтезе кортизола). Данная концепция впервые была предложена Neuf и соавт., которые продемонстрировали *in vitro*, что продукция цАМФ и кортикостерона в клетках адренокортикальной карциномы крысы стимулируется такими гормонами, как катехоламины, тиреотропный, фолликулостимулирующий (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), простагландин E_1 . Позже данная гипотеза была проверена в исследованиях *in vitro* на человеке. Выявлена аберрантная стимуляция стероидогенеза при МДГН и некоторых аденомах надпочечника, управляемая эктопическими рецепторами к глюкозозависимому инсулиноотропному пептиду (ГИП), вазопрессину (V_2 – V_3 -рецепторы), серотонину (5-НТ $_7$ -рецепторы), ангиотензину II – АТ II (рецепторы ангиотензина I-го типа), а также β -адренергическими рецепторами. Более того, предположено, что стимуляция может быть следствием повышенной экспрессии или нарушенной активности эктопических рецепторов к вазопрессину (V_1 -рецепторы), ЛГ/хорионическому гонадотропину человека (ХГЧ), серотонину (5-НТ $_4$ -рецепторы) и рецепторов к лептину [2]. Однако последующие молекулярные исследования показали, что большинство эктопических рецепторов в норме экспрессируется на низком уровне в коре надпочечников, однако не вызывает стимуляции секреции кортизола [3].

Наиболее часто в литературе описываются случаи МДГН, при которых адrenaльная гиперсекреция (ГК, гиперандрогения, гиперальдостеронизм) связана со стимуляцией аберрантных рецепторов к ГИП [2].

ГИП – это гастроинтестинальный гормон (состоящий из 42 аминокислот), который вырабатывается в физиологических концентрациях К-клетками двенадцатиперстной и тонкой кишки после приема пищи. ГИП стимулирует секрецию инсулина, и в норме рецепторы к ГИП экспрессируются в β -клетках поджелудочной железы и в головном мозге. В надпочечниках рецепторы к ГИП могут экспрессироваться на очень низком уровне. Предполагается, что они являются неактивными, так как изменений секреции кортизола в нормальном надпочечнике, инкубированном в ГИП, не отмечается [3].

Первый случай зависимой от еды продукции кортизола был описан в 1987 г. у 41-летнего пациента с СИК при односторонней адrenaлэктоми. В крови больного определялся низкий уровень кортизола утром и натощак, который после приема пищи увеличивался. В ходе последующих наблюдений было выявлено, что секреция кортизола стимулируется пероральным введением глюкозы, богатой липидами или белками пищи, но не внутривенным введением глюкозы. Изначально в развитии такого ГК предполагалось участие ГИП или глюконоподобного пептида 1-го типа (ГПП-1), так как только эти гастроинтестинальные гормоны отвечают на пероральный прием глюкозы, липидов и в меньшей степени белков. Позже исследования *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали,

что повышение кортизола следует за постпрандиальным физиологическим увеличением плазменного уровня ГИП, тогда как ГПП-1 не вызывал ответа кортизола. Наличие ГИП-рецепторов было в дальнейшем подтверждено при скинтиграфии надпочечника с ^{125}I -ГИП [2].

Также был изучен механизм развития ГК при ГИП-зависимом СИК. Постпрандиальное супрафизиологическое увеличение кортизола плазмы по принципу обратной отрицательной связи ингибирует синтез кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) и АКТГ. В свою очередь, супрессия АКТГ обуславливает низкий уровень кортизола утром и натошак. Однако необходимо учитывать, что в связи с «периодическим» характером стимуляции кортизола уровень АКТГ утром может достигать низконормальных значений и даже отвечать на стимуляцию КРГ [3, 11, 12].

Аргинин-вазопрессин – это второй наиболее изученный aberrантный стимулятор рецепторов при МДГН. Основное действие аргинин-вазопрессина на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось заключается в стимуляции секреции АКТГ гипофизом с последующим ответом кортизола. При этом у больных с АКТГ-независимым ГК, в отличие от пациентов с БИК, обычно не отмечается увеличения уровня кортизола плазмы в ответ на введение аргинин-вазопрессина. При МДГН у некоторых пациентов отмечалось увеличение кортизола плазмы после введения аргинин-вазопрессина, лизин-вазопрессина или пролекарства терлипессина на фоне супрессии АКТГ. Кроме того, описаны случаи повышения уровня кортизола у некоторых пациентов с МДГН в вертикальном положении, а также при воздействии других стимуляторов секреции эндогенного вазопрессина: введении физиологического раствора или инсулининдуцированной гипогликемии.

В исследованиях *in vitro* была продемонстрирована прямая стимуляция адренкортикальных клеток аргинином-вазопрессинном при его воздействии на V_1 -рецептор, связанный с фосфолипазой C. Данный рецептор экспрессируется в клетках коры надпочечников в норме, однако при МДГН происходит гиперэкспрессия и/или более эффективное «сопряжение» V_1 -рецептора и внутриклеточных путей стероидогенеза, что приводит к избыточной секреции кортизола. Также сообщалось об эктопической экспрессии V_2 - и V_3 -рецепторов к вазопрессину при МДГН. Таким образом, аргинин-вазопрессинзависимый СИК может быть обусловлен как aberrантным ответом на аутопические V_1 -рецепторы, так и, возможно, эктопической экспрессией V_2 - или V_3 -рецепторов [2, 3].

Впервые aberrантная экспрессия β -адренорецепторов в надпочечниках обнаружена у пациента с МДГН на фоне СИК, у которого секреция кортизола и альдостерона увеличивалась в ответ на изменение уровня эндогенных катехоламинов (в вертикальном положении, при инсулининдуцированной гипогликемии, физических нагрузках). При этом инфузия β -агониста изопроterenола стимулировала у пациента как секрецию кортизола, так и секрецию альдостерона, а при инфузии пропранолола (антагониста β -адренорецепторов) концентрация кортизола плазмы снижалась [13].

Исследования *in vitro* продемонстрировали, что в нормальной коре надпочечников экспрессируются β_2 -адренорецепторы, посредством которых катехоламины оказывают модуляторный эффект на секрецию альдостерона, но не кортизола. Однако у больных МДГН ткань коры надпочечников содержит высокоаффинные связывающие участки с β_1 - и β_2 -адренорецепторами, которые стимулируют стероидогенез [2, 3].

Недавние исследования *in vivo* и *in vitro* также обнаружили наличие aberrантных α -адренорецепторов, связанных с G-белками, при МДГН: введение агониста α_2 -адренорецепторов клонидина стимулировало синтез кортизола [3, 13].

В норме экспрессия рецепторов к ЛГ/ХГЧ может определяться в надпочечниках плода (ХГЧ стимулирует продук-

цию дегидроэпиандростерон-сульфата) и на низком уровне в пучковой и сетчатой зонах коры надпочечников у взрослых, однако стимуляторных эффектов ЛГ/ХГЧ на секрецию кортизола нормальными надпочечниками не выявлено. Впервые aberrантная функция рецептора ЛГ/ХГЧ надпочечников была выявлена у 63-летней больной с транзиторным СИК во время беременностей и персистирующим СИК на фоне МДГН в постменопаузу. При введении гонадотропин-рилизинг-гормона и ХГЧ уровень кортизола увеличивался, тогда как введение ФСГ осталось без эффекта.

Важно отметить, что, в отличие от ГИП-зависимого СИК, для развития клинически значимой адренальной гиперсекреции при ЛГ/ХГЧ-зависимом СИК необходимо стойкое повышение уровня этих гормонов. Так как симптомы ГК появляются только при беременности/менопаузе, предполагается, что нормальная пульсаторная секреция гонадотропинов не может активировать надпочечниковый стероидогенез. При этом необходимо помнить, что ГК во время беременности обусловлен и другими факторами (отличными от ЛГ) [3].

Существует несколько гипотез, объясняющих aberrантную экспрессию рецепторов к ЛГ/ХГЧ в коре надпочечников. Предполагается, что наличие aberrантных рецепторов обусловлено общим эмбриональным происхождением коры надпочечников и соматической части гонад из одних и тех же стволовых клеток. При этом полипотентные стволовые клетки сохраняются в надпочечнике и дифференцируются в «гонадоподобные» клетки, экспрессирующие рецепторы к ЛГ/ХГЧ и способствующие развитию гиперплазии. К этой теории можно отнести случаи гиперпродукции андрогенов и эстрогенов, а также aberrантной экспрессии рецепторов к ГИП и 5-НТ $_7$ при МДГН, которые в норме экспрессируются в гонадах [13, 14].

Согласно гипотезе последовательных генетических мутаций на ранних этапах эмбриогенеза происходит мутация, которая обуславливает aberrантную экспрессию рецептора к ЛГ/ХГЧ в коре надпочечников. При стимуляции этого рецептора на протяжении беременности (активация ХГЧ) происходит развитие диффузной адренальной поликлональной гиперплазии и транзиторного СИК. При уменьшении уровня ЛГ и ХГЧ после прерывания беременности данные явления подвергаются обратному развитию. В постменопаузу стойкое повышение уровня ЛГ вызывает развитие диффузной гиперплазии и персистирующего СИК. При этом на протяжении жизни в небольшом числе клеток надпочечников также происходят вторичные и третичные соматические мутации; моноклональная пролиферация этих клеток приводит к появлению узлов, aberrантно экспрессирующих рецепторы к ЛГ/ХГЧ [9].

В норме серотонин синтезируется в надпочечниках периваскулярными тучными клетками, которые локализируются преимущественно в субкапсулярных участках коры. Воздействуя на 5-НТ $_4$ -рецепторы (расположенные преимущественно в клубочковой зоне и гораздо в меньшей степени – в пучковой), серотонин эффективно стимулирует секрецию альдостерона *in vitro*, но при этом лишь незначительно влияет на секрецию кортизола [13]. *In vivo* при введении здоровым добровольцам агонистов 5-НТ $_4$ -рецепторов, например цизаприда, происходит значительное повышение уровня альдостерона без существенного изменения уровня кортизола плазмы [13].

Определено, что при МДГН серотонин продуцируется не только в тучных, но и в стероидпродуцирующих клетках. При МДГН введение агонистов 5-НТ $_4$ -рецепторов цизаприда или метоклопрамида *in vivo* и *in vitro* вызывает увеличение секреции кортизола, что предполагает повышенную чувствительность клеток МДГН к серотонину и агонистам его рецепторов. При этом введение антагонистов 5-НТ $_4$ -рецепторов уменьшает секрецию кортизола лишь в части случаев. Эти данные позволили предполо-

жить, что серотонин регулирует секрецию кортизола также через эктопические 5-HT₇-рецепторы [13].

При экспрессии aberrантных рецепторов к АТ II секреция кортизола увеличивается после перехода пациентов в вертикальное положение. При этом пероральный прием кандесартана, антагониста рецептора ангиотензина 1-го типа, приводит к нормализации секреции кортизола. Наличие aberrантных рецепторов к АТ II было также продемонстрировано в исследованиях *in vitro*, однако точный механизм развития ГК при экспрессии рецепторов к АТ II неизвестен [2, 3].

Некоторые исследования *in vitro* предполагают экспрессию других aberrантных рецепторов: к глюкагону, тиреотропному гормону, пролактину, ФСГ, соматотропному гормону, интерлейкину-1 (ИЛ-1) [3, 6]. Так, имеются данные о стимуляции аденилатциклазы глюкагоном и тиреотропным гормоном при аденокортикальных аденомах *in vitro*. Однако о стимуляции синтеза кортизола после введения глюкагона или тиреотропин-рилизинг-гормона *in vivo* еще не сообщалось [12].

Кроме того, в исследованиях *in vitro* подтверждено наличие рецепторов к пролактину в аденомной опухоли и продемонстрирована аденокортикальная стимуляция после введения пролактина. При этом необходимо отметить, что рецептор к пролактину не принадлежит к семейству семиспиральных рецепторов, сопряженных с G-белком, которые могут имитировать рецепторы к АКТГ и активировать аденилатциклазу [12].

Willenberg и соавт. при исследовании аденомы надпочечника у 62-летней больной с сСИК выявили инфильтрацию CD45+ и CD68+ клетками, которые являются источниками ИЛ-1. При инкубации аденокортикальных клеток, выделенных из аденомы, с ИЛ-1β было отмечено 2,6-кратное увеличение секреции кортизола, тогда как в нормальных аденокортикальных клетках отмечалось увеличение лишь в 1,5 раза. Учитывая тот факт, что инфильтрация мононуклеарными клетками отмечается в 15% всех надпочечниковых образований, наиболее актуально изучение экспрессии рецепторов к цитокинам при МДГН [12].

В литературе описаны случаи развития ГК во время беременности, когда, в отличие от транзитного ЛГ-зависимого СИК, заболевание персистировало и на фоне приема контрацептивов. Исследования *in vitro* продемонстрировали ответ кортизола в присутствии эстрадиола [3].

Nashimoto и соавт. сообщили о стимуляции секреции кортизола при инсулининдуцированной гипогликемии на фоне неопределяемых уровней АКТГ. При этом *in vitro* секрецию кортизола аденокортикальными клетками стимулировал только АКТГ; катехоламины, АТ II, вазопрессин и инсулин не вызывали ответ кортизола [12].

Следует отметить, что при МДГН нередко встречается одновременная экспрессия различных aberrантных рецепторов у одного и того же пациента [2, 9]. Так, например, описана коэкспрессия aberrантных V₁- и β-адренорецепторов, V₁- и 5-HT₄-рецепторов, а также ЛГ/ХГЧ- и 5-HT₄-рецепторов при спорадических и семейных случаях МДГН [3]. Более того, гормоны, активирующие aberrантные рецепторы, могут синтезироваться в самом надпочечнике и действовать паракринно/аутокринно [3].

Паракринная регуляция секреции кортизола

На секреторную активность стероидпродуцирующих клеток при МДГН могут оказывать влияние биоактивные субстанции, которые вырабатываются в окружающих тканях. Так, при гистологическом исследовании было выявлено, что ткани МДГН содержат скопления адипоцитов, образующие липоматозные островки. Показано, что лептин, вырабатываемый адипоцитами, паракринно стимулирует секрецию кортизола клетками надпочечников. При этом в нормальной коре надпочечников лептин, продуцируемый периадреналь-

ной жировой тканью, дозозависимо ингибирует АКТГ-индуцированную секрецию кортизола путем уменьшения экспрессии CYP17 в аденокортикальных клетках. Предполагается, что парадоксальное усиление секреции кортизола в ответ на лептин при МДГН связано с усилением сопряжения рецепторов лептина с сигнальными путями [13].

Некоторыми учеными выдвинута гипотеза, согласно которой на стероидогенез в клетках коры надпочечников могут паракринно влиять катехоламины, секретируемые в мозговом веществе надпочечников. Иммуногистохимические исследования подтверждают присутствие в надпочечниках хромаффинных клеток вблизи стероидпродуцирующих [13].

Наконец, необходимо учитывать богатую васкуляризацию коры надпочечников и возможное паракринное влияние на синтез кортикостероидов веществ, синтезируемых клетками сосудов. Так, эндотелин-1 стимулирует продукцию кортизола и альдостерона нормальными аденокортикальными клетками. Четких данных о роли эндотелина-1 в развитии МДГН в настоящее время нет, однако в литературе описан семейный случай МДГН с идентифицированной мутацией гена EDNRA, кодирующего рецептор к эндотелину типа А [13].

Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что синтез кортизола при МДГН может регулироваться АКТГ по аутокринному/паракринному механизму при секреции тропного гормона корой надпочечников. В пользу этой гипотезы свидетельствует обнаружение матричной РНК предшественника АКТГ – проопиомеланокортина, а также экспрессии прогормон-конвертазы 1-го типа, что предполагает синтез биоактивного АКТГ в клетках надпочечников. Результаты иммуногистохимических исследований подтверждают данное предположение: в коре надпочечников при МДГН определялась фокальная иммунореактивность к АКТГ [14].

Надпочечниковая продукция АКТГ может быть обусловлена наличием «гонадоподобных» клеток в коре надпочечников. Эта гипотеза согласуется с данными одного из исследований, которое обнаружило в клетках Лейдига и гранулезы способность экспрессировать проопиомеланокортин и синтезировать АКТГ [13].

Предполагается, что локальная продукция АКТГ приводит к гиперэкспрессии мембранных рецепторов и их лигандов в надпочечниках. Так, в исследованиях на животных моделях было показано, что хронический стресс, который стимулирует высвобождение АКТГ кортикотрофами гипофиза, индуцирует значительное усиление экспрессии эктопических (в надпочечниках крыс) 5-HT₇-рецепторов и патологический синтез серотонина в кластерах аденокортикальных клеток [13].

Эктопический АКТГ воздействует на MC₂-рецепторы, приводя к усилению экспрессии ферментов стероидогенеза и гиперплазии коры надпочечников [1, 7, 14]. При изучении секреции АКТГ клетками надпочечников обнаружено, что классические регуляторы продукции АКТГ гипофизом – КРГ, дексаметазон или антагонист глюкокортикоидных рецепторов мифепристон – не влияют на секрецию АКТГ клетками МДГН. Таким образом, обратная отрицательная связь между кортизолом и АКТГ, синтезируемым в клетках МДГН, отсутствует [14].

Паракринное действие АКТГ подтверждается при исследовании эксплантатов гиперплазированных надпочечников. Кондиционированная среда, полученная после их инкубации, стимулировала продукцию кортикостерона в культуре аденокортикальных клеток крыс. Этот эффект подавлялся антагонистами MC₂-рецепторов. Учитывая перечисленные данные, можно предположить, что селективная блокада MC₂-рецептора при помощи блокирующих антител или антагонистов может обеспечить альтернативное лечение ГК при МДГН [14, 15].

Синтез АКТГ надпочечниками при МДГН продемонстрирован в исследованиях *in vivo*. При селективном заборе

крови из надпочечниковых вен определялся более высокий уровень АКТГ в сравнении с периферическими венами [14]. При этом следует отметить, что, несмотря на секрецию АКТГ надпочечниками при МДГН, его уровень в крови остается низким. Это связано с тем, что продукция АКТГ клетками макронодулярной гиперплазии происходит на минимальном уровне, которого, однако, достаточно для стимуляции MC₂-рецепторов [7]. Кроме того, клетки МДГН продуцируют достаточное количество кортизола, который по механизму обратной отрицательной связи подавляет выработку АКТГ гипофизом [2].

Таким образом, секреция кортизола при МДГН стимулируется как рецепторами, сопряженными с G-белками, так и аутокринным/паракринным АКТГ, который усиливает эффект аберрантных рецепторов. В связи с этим термин «АКТГ-независимая МДГН» является несостоятельным. Более точным представляется термин «первичная МДГН» [14]. При этом определение низкой или неопределяемой концентрации АКТГ плазмы в данной ситуации остается ключевым диагностическим тестом, так как позволяет провести дифференциальную диагностику гипофизарной и надпочечниковой причины ГК [16].

Генетические аспекты

В пользу наследственного характера МДГН свидетельствует выявление семейных случаев заболевания с ауто-сомно-доминантным типом наследования при скрининге члена семьи первой степени родства. Также известно, что МДГН может сочетаться с некоторыми синдромами с идентифицированным генетическим дефектом – множественной эндокринной неоплазией 1-го типа (ген MEN1), семейным аденоматозным полипозом (APC), синдромом МакКьюна–Олбрайта (GNAS), наследственным лейомиоматозом и почечно-клеточным раком (FH) [7]. Кроме того, в патогенезе МДГН могут играть роль и соматические активирующие мутации G-белков (ген GNAS). Так, известно, что при синдроме МакКьюна–Олбрайта в надпочечниках имеют место активирующие мутации Gsa-субъединиц, приводя к стойкой активации цАМФ-сигнального пути [6]. В то же самое время были описаны мутации в Gsa-субъединицах при МДГН на фоне СИК при отсутствии классических симптомов МакКьюна–Олбрайта. Выдвинуто предположение, что развитие МДГН в данных случаях является результатом поздней соматической мутации и не связано с синдромом МакКьюна–Олбрайта [6, 7].

В последнее время проводится большое количество исследований по изучению генетических аспектов развития МДГН. Так, при исследовании гена ARMC5, который локализован на хромосоме 16p11.2, были обнаружены герминальные мутации как при спорадической форме (приблизительно у 50% больных), так и при генетически детерминированной МДГН. Функция данного гена неизвестна, однако предполагается, что ARMC5 может быть геном супрессии опухолей. Так, исследования *in vitro* показали, что трансфекция гена ARMC5 в клетки аденокортикального рака линии H295R индуцирует их апоптоз [5].

Согласно гипотезе последовательных генетических мутаций наряду с мутациями (например, гена ARMC5) на ранних этапах эмбриогенеза, обуславливающих развитие диффузной поликлональной гиперплазии, происходят также и вторичные соматические мутации, которые обуславливают моноклональную пролиферацию клеток и формирование макроузлов [5]. Так, Bourdlaui и соавт. при анализе более чем 10 тыс. связанных с онкогенезом генов в 8 образцах МДГН выявили активацию 82 генов (преимущественно регулирующих транскрипцию, межклеточное взаимодействие и адгезию), а также подавление 31 гена, включая гены, ответственные за стероидогенез [6]. Более того, исследование узлов разного размера при МДГН у одних и тех же пациентов показало, что наряду с общими му-

тациями в относительно маленьких узлах дополнительно отмечается дисрегуляция метаболических генов, тогда как в относительно больших – дисрегуляция опухолевых генов, таких как BCL2, TP53, E2F1, EGF, c-KIT, MYB, PRKACA и CTNNB. Авторы делают заключение, что с течением времени происходит накопление генетических нарушений, способствуя прогрессированию заболевания [17].

При этом следует отметить, что чувствительность к аберрантной стимуляции обусловлена именно мутациями, происходящими на ранних этапах эмбриогенеза, тогда как соматические мутации в единичных клетках коры надпочечников не отвечают на стимуляцию аберрантных рецепторов [3].

Важную роль в патогенезе адrenaльной гиперплазии и гиперсекреции при МДГН отдают мутациям в различных генах сигнального каскада аденилатциклазной системы [18]. Так, существует гипотеза о развитии МДГН вследствие повышения чувствительности рецепторов к АКТГ (MC2-рецепторов) в надпочечнике. Swords и соавт. сообщали о пациенте с МДГН, у которого мутация гена MC2-рецептора в C-конце приводила к нарушению десенситизации и интернализации рецептора и, следовательно, к его стойкой активации [6]. Однако у других пациентов с МДГН мутаций в гене MC2-рецептора не обнаружено [3]. Более того, при исследовании экспрессии MC2-рецепторов в надпочечниках с аберрантными рецепторами были получены противоречивые результаты: увеличение или уменьшение экспрессии, а также отсутствие изменений [3].

При МДГН обнаружены вариации в гене PDE1A, который кодирует фосфодиэстеразу 11, ключевого фермента аденилатциклазной системы, ответственного за регуляцию уровня циклических нуклеотидов [2]. Предполагается, что вариации данного гена могут быть причиной развития МДГН.

Нарушения в аденилатциклазной системе подтверждаются данными молекулярно-генетических (полимеразная цепная реакция в реальном времени) и иммуногистохимических исследований, обнаруживших повышенную активность гена PRKAR2B субъединицы протеинкиназы A.

Кроме того, в развитии МДГН может играть роль и усиление экспрессии генов Wnt-сигнального пути (WISP2, GSK3B, CTNNB1, CTNNAL1, DVL2, CSNK1E, AXIN1, в том числе и APC) [17, 18].

Молекулярные механизмы, приводящие к эктопической экспрессии связанных с G-белком мембранных рецепторов, до конца не изучены, однако существуют некоторые гипотезы. Предполагается, что экспрессия аберрантных рецепторов может быть связана с мутациями в цис- или транс-регуляторных элементах. Так, возможные мутации в цис-регуляторных элементах включают:

- 1) перестановку генов, что может объединить специфический ген связанного с G-белком рецептора, который не экспрессируется в надпочечнике, со специфическим аденокортикальным промотором, приводя к эктопической экспрессии рецептора в коре надпочечников;
- 2) точечные мутации в гене рецептора – могут усиливать транскрипцию рецептора, который в норме экспрессируется в надпочечнике на низком уровне и не сопряжен со стероидогенезом;
- 3) точечные мутации в промоторе гена связанного с G-белком рецептора, который в норме не экспрессируется в надпочечнике, могут также приводить к его эктопической экспрессии.

Возможные мутации в транс-регуляторных элементах включают:

- 1) мутации потери функции репрессора или корепрессора, который предотвращает экспрессию связанного с G-белком рецептора в надпочечнике;
- 2) мутации приобретения функции специфического аденокортикального активатора, что приводит к гиперэкспрессии связанного с G-белком рецептора [12].

При этом следует отметить, что к экспрессии aberrантных рецепторов и развитию МДГН приводят именно те мутации, которые происходят на ранних этапах эмбрионального развития. В случае, если соматические мутации происходят в отдельных клетках на постзиготических этапах развития, возможно развитие моноклональной односторонней кортизол-секретирующей аденомы, ассоциированной с субклиническим ГК. Однако в сравнении с билатеральным поражением при одностороннем поражении ответ на стимуляцию aberrантных рецепторов встречается гораздо реже [3, 12].

Высказываются предположения, что в некоторых случаях экспрессия aberrантных рецепторов не связана с мутациями в цис- или транс-регуляторных элементах [13]. Так, в ходе генетических исследований в участке промотора и кодирующих участках рецептора к ГИП мутаций не обнаружено. Не было обнаружено и специфических изменений в локальных транскрипторных факторах у больных с ГИП-зависимым СИК. Таким образом, механизмы, вовлеченные в aberrантную экспрессию этого рецептора, остаются неясными [2, 3]. Необходимо проведение дальнейших исследований для изучения молекулярных механизмов развития МДГН.

Таким образом, МДГН является генетически детерминированным состоянием. Однако долгое время оставалось неясным, что же является первичным звеном в патогенезе МДГН: экспрессия aberrантных рецепторов или клеточная пролиферация и дедифференцировка. В настоящий момент существует несколько убедительных доказательств в пользу первой гипотезы: обратное развитие гиперплазии после беременности при ЛГ/ХГЧ-зависимом СИК, экспрессия одних и тех же aberrантных рецепторов у всех пораженных членов семьи при семейных формах МДГН. Кроме того, при имплантации под капсулу иммунодефицитной мыши адренокортикальных клеток коровы с трансфицированными ГИП- или ЛГ/ХГЧ-рецепторами у последних развивалась гиперплазия надпочечников и ГК, что также поддерживает иницилирующую роль эктопических рецепторов в патофизиологии МДГН [2]. Наконец, опыты *in vitro* продемонстрировали, что ГИП увеличивает продукцию цАМФ и синтез ДНК в ГИП-зависимой кортизол-секретирующей ткани. Таким образом, ГИП может нарушать не только стероидогенез, но и в клеточную пролиферацию при МДГН. Учитывая все сказанное, можно сделать вывод, что наличие aberrантных рецепторов приводит к трофической стимуляции адренокортикальных клеток, которые получают селективное преимущество по сравнению с другими клетками коры надпочечников и становятся субстратом макронодулярной гиперплазии [3, 12].

Спорадическая и семейная формы МДГН имеют ряд особенностей. Так, при спорадической форме МДГН клинические проявления ГК чаще умеренно выражены и проявляются на 5-й декаде жизни, тогда как при семейных формах синдром Кушинга манифестирует в любом возрасте (30–70 лет) и кушингоидные черты могут быть выражены в разной степени. Также отмечено, что фенотипическая экспрессия заболевания более выражена у женщин, чем у мужчин, что подтверждается данными гормонального исследования и визуализирующих методов исследования. Кроме того, при гистологических исследованиях межзудовой ткани надпочечников при семейной форме сообщалось только о гиперплазии, тогда как при спорадической форме встречается как атрофия, так и гиперплазия [5].

Принимая во внимание наследственный характер МДГН, представляется целесообразным систематический скрининг [2, 6] членов семьи пациентов с МДГН начиная с 25–30 лет. Предлагается проведение ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона. В случае, если не происходит подавления кортизола менее 50 нмоль/л, необходимо проведение КТ-сканирования. При обнаружении патологии по данным КТ следует провести обследование на предмет наличия aberrантных рецепторов. Существует предположение, что фармакологическая блокада aberrантных рецепторов на ранних стадиях заболевания у членов семьи может предотвратить прогрессирование у них МДГН [2, 3].

Заключение

МДГН – это в большинстве случаев генетически детерминированное заболевание, которое проявляется симптомами гиперкортицизма. Центральную роль в гормональной гиперсекреции и клеточной пролиферации при МДГН играют aberrантно экспрессируемые мембранные рецепторы в коре надпочечников, эктопическая продукция АКГТ, дефекты в аденилатциклазной и Wnt-сигнальных системах, нарушения стероидогенеза. Однако точные молекулярные механизмы, ответственные за развитие МДГН, неизвестны. Таким образом, актуально проведение исследований по изучению рецепторных нарушений, а также генетических и иммуногистохимических маркеров МДГН.

Протоколы диагностики и лечения будут обсуждаться в следующей публикации¹.

Литература/References

- Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* (England, London) 2015; 386 (9996): 913–27.
- Lacroix A, Costa MHS. Cushing's Syndrome Secondary to ACTH-Independent Macronodular Adrenal Hyperplasia. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51 (8): 1226–37.
- Cavagnini F, Giraldi FP. Adrenal Causes of Cushing's Syndrome. In: Jameson JL, De Groot LG, editors. *Endocrinology: Adult and Pediatric*. 7th Edition. 2015; p. 1775–809.
- Hayakawa E, Yoshimoto T, Hiraishi K, et al. A rare case of ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia associated with aldosterone-producing adenoma. *Intern Med* 2011; 50 (3): 227–32.
- Elbelt U, Trovato A, Kloth M. Molecular and clinical evidence for an ARMC5 tumor syndrome: concurrent inactivating germline and somatic mutations are associated with both primary macronodular adrenal hyperplasia and meningioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (1): E119–28.
- Christopoulos S, Bourdeau I, Lacroix A. Clinical and subclinical ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia and aberrant hormone receptors. *Horm Res* 2005; 64 (3): 119–31.
- Fragoso MCBV, Alencar GA, Lerario AM. Genetics of primary macronodular adrenal hyperplasia. *J Endocrinol* 2015; 224 (1): R31–43.
- Ohashi A, Yamada Y, Sakaguchi K, et al. A Natural History of Adrenocorticotropic-Independent Bilateral Adrenal Macronodular Hyperplasia (AIMAH) from Preclinical to Clinically Overt Cushing's Syndrome. *Endocrine* 2001; 48: 677–83.
- Lacroix A. ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23 (2): 245–59.
- Anagnostis P, Karras SN, Athyros VG, et al. Subclinical Cushing's syndrome and cardiovascular disease. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2 (5): 361.
- Albiger NM, Occhi G, Marinello B, et al. Food-dependent Cushing's syndrome: from molecular characterization to therapeutic results. *Eur J Endocrinol* 2007; 157 (6): 771–8.
- Lacroix A, Ndiaye N, Tremblay J, Hamet P. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Endocr Rev* 2001; 22: 75–110.
- Lefebvre H, Duparc C, PrOvost G. Cell-to-cell communication in bilateral macronodular adrenal hyperplasia causing hypercortisolism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015; 6: 34.
- Bernichtein S, Alevizaki M, Huhtaniemi I. Is the adrenal cortex a target for gonadotropins? *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19 (7): 231–8.
- Louisset E, Lefebvre H. Intraadrenal corticotropin in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2014; 370 (11): 1071–2.
- Newfield RS. ACTH receptor blockade: a novel approach to treat congenital adrenal hyperplasia, or Cushing's disease. *Med Hypotheses* 2010; 74 (4): 705–6.
- Lefebvre H, Duparc C, Chartrel N. Intraadrenal adrenocorticotropic production in a case of bilateral macronodular adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (7): 3035–42.
- Lerario AM, Moraitis A, Hammer GD. Genetics and epigenetics of adrenocortical tumors. *Mol Cell Endocrinol* 2014; 386 (1–2): 67–84.
- Stratakis CA, Horvath A. How the new tools to analyze the human genome are opening new perspectives: the use of gene expression in investigations of the adrenal cortex. *Ann Endocrinol (Paris)* 2008; 69 (2): 123–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Юкина Марина Юрьевна – канд. мед. наук, врач первой категории, ст. науч. сотр. отд-ния терапии с группой ожирения ФГБУ ЭНЦ, E-mail: endo-yukina@yandex.ru

Нуралиева Нурана Фейзуллаевна – клин. ординатор ФГБУ ЭНЦ

Бельцевич Дмитрий Германович – д-р мед. наук, глав. науч. сотр. отд-ния хирургии ФГБУ ЭНЦ

Трощина Екатерина Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием терапии с группой ожирения ФГБУ ЭНЦ

Платонова Надежда Михайловна – д-р мед. наук, врач высшей категории, глав. науч. сотр. отд-ния терапии с группой ожирения ФГБУ ЭНЦ

¹Продолжение темы – в №5 журнала «Consilium Medicum».