

А.В. Солнцева<sup>1</sup>, Т.В. Подольская-Девочко<sup>2</sup>, О.Б. Князькина<sup>2</sup>, А.В. Сукало<sup>1</sup>

## ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ-ПРИЧИНА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ

Белорусский государственный медицинский университет,<sup>1</sup> 2-я ДКБ г. Минска<sup>2</sup>

Первичный гиперальдостеронизм-одна из редких форм артериальной гипертензии у детей. В статье представлены механизмы патофизиологии, клиника первичного гиперальдостеронизма, его осложнения и методы диагностики, а также описание клинического наблюдения случая первичного гиперальдостеронизма у ребенка.

**Ключевые слова:** гиперальдостеронизм, артериальная гипертензия, ренин, альдостерон, гипокалиемия, аденома.

**A. V. Solntseva, T. V. Podolskaya-Devochko, O. B. Knjazkina, A. V. Sukalo**

### PRIMARY HYPERALDOSTERONISM-THE REASON OF THE ARTERIAL HYPERTENSION IN CHILDREN

Primary hyperaldosteronism is one of the infrequent forms of the arterial hypertension in children. This article presents physiopathology, clinic signs the primary hyperaldosteronism, its complications and methods of diagnostics. The description of clinical observation of the primary hyperaldosteronism at the child is submitted.

**Key words:** hyperaldosteronism, arterial hypertension, renin, aldosteronum, hypokalemia.

Одним из редких первичных форм артериальной гипертензии (АГ) у детей с низкой активностью ренина плазмы является первичный гиперальдостеронизм [6]. В основе развития данного заболевания лежит избыточная неконтролируемая продукция клубочковой зоной коры надпочечников альдостерона, обладающего выраженной минералокортикоидной активностью [1, 6]. Данные о распространенности первичного гиперальдостеронизма в структуре причин АГ достаточно противоречивы, что отражает неоднородность этого синдрома и отсутствие четких критериев его диагностики и лечения. В большинстве руководств по эндокринологии указывается цифра от 0,01 до 2,2% среди случаев "эссенциальной гипертензии" у взрослых [1, 4], при этом в детском возрасте число известных наблюдений первичного гиперальдостеронизма любой этиологии невелико [1, 6, 7].

Среди вариантов первичного гиперальдостеронизма у детей выделяют редко встречаемую единичную альдостеронпродуцирующую аденому надпочечника (синдром Конна) [1, 7]. Множественные опухоли выявляются у 10% больных с симптомами альдостеромы, причем только в одной пятой таких случаев опухоли локализируются в обоих надпочечниках. Несколько чаще в детском возрасте первичный гиперальдостеронизм обусловлен двусторонней диффузной мелкоузловой гиперплазией коры надпочечников [1, 7].

Патофизиологические изменения при первичном гиперальдостеронизме объясняются избыточным действием этого минералокортикоида на транспорт калия и натрия в почках. Усиление реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах ведет к гипертонии и АГ, а повышение экскреции калия и водорода-к развитию гипокалиемии и метаболическому алкалозу. Выраженность алкалоза зависит от степени дефицита калия плазмы.

Среди клинических проявлений синдрома первичного гиперальдостеронизма выделяют две группы основных симптомов. Первая группа характеризуется наиболее ярким и частым проявлением заболевания – АГ. Вторая – более специфична и обусловлена прогрессированием гипокалиемии. При уменьшении в крови уровня калия менее 3,5 мэкв/л отмечается появление нейромышечных расстройств: мышечной слабости, утомляемости, парестезии, мышечных судорог. Клиническим проявлением дистрофии почечных канальцев на фоне выраженной гипокалиемии являются снижение концентрационной функции почек с развитием полиурии, полидипсии, никтурии, резистентных к действию антидиуретического гормона. Относительно постоянным почечным нарушением считается щелочная реакция мочи. После восстановления уровня калия эти признаки исчезают. Кроме этого хроническая гипокалиемия нарушает возбудимость миокарда, на ЭКГ отмечается удлинение интервала QT и зубцы U [1].

Больные с первичным гиперальдостеронизмом помимо риска развития осложнений, обусловленных собственно АГ, имеют высокий риск формирования специфического для гиперальдостеронизма осложнения – альдостерониндуцированной гипертрофии миокарда [3]. В эксперименте на животных было установлено, что снижение артериального давления (АД) при помощи традиционных гипотензивных средств не устраняет влияния альдостерона на миокард, вызывая его дальнейшую гипертрофию и фиброз [3]. Таким обра-

зом, нормализация уровня АД без уменьшения концентрации альдостерона приводит к развитию сердечно-сосудистых осложнений.

Классическими и биохимическими критериями синдрома первичного гиперальдостеронизма являются гипокалиемия в сочетании с гиперкалиурией, изменение соотношения концентраций альдостерона плазмы (КАП) к активности ренина плазмы (АРП) [1, 4]. Если у пациента с симптомами данного заболевания выявлено значительное повышение показателя КАП/АРП (выше 70) или умеренное увеличение этого показателя в двух последовательных тестах и уровень альдостерона плазмы выше 15 нг/дл (414 пмоль/л), следующим этапом является диагностика нозологической формы первичного гиперальдостеронизма. При наличии промежуточных показателей КАП/АРП (30-70) показано проведение динамических тестов, демонстрирующих автономность секреции альдостерона и выявление степени подавления секреции ренина (с фуроземидом, ортостатической нагрузкой, 9 $\alpha$ -фторкортизолом, с инфузией физиологического раствора) [1, 2, 4, 5].

Топическая диагностика первичного гиперальдостеронизма проводится только после лабораторного подтверждения этого синдрома.

Наиболее часто используемым методом визуализации надпочечников является компьютерная томография, позволяющая диагностировать аденомы более 8 мм в диаметре. Обнаружение одностороннего образования чаще всего говорит об аденоме. При этом противоположный надпочечник может быть нормальных размеров, но функционально активен, что приводит к сохранению первичного гиперальдостеронизма после удаления надпочечника, содержащего опухоль [3]. Двусторонняя надпочечниковая аденома является очень редким заболеванием. При выявлении на компьютерной томографии узловых образований в обоих надпочечниках проводится дифференциальный диагноз между двусторонней надпочечниковой аденомой, односторонней аденомой с контралатеральной инцидентальной и идиопатическим гиперальдостеронизмом. Катетеризация надпочечниковых вен играет важную роль в диагностике нозологических форм первичного гиперальдостеронизма и помогает установить, с какой стороны имеется повышенная секреция альдостерона [1]. Следует отметить, что проведение флебографии надпочечников является сложным инвазивным исследованием,

Таблица

Уровень надпочечниковых гормонов при флебографии надпочечников

Локализация	Активность ренина в плазме (нг/мл/ч)	Альдостерон (нг/дл)	Кортизол (нг/мл)	Отношение альдостерон/кортизол
Почечная вена слева	<0,1	16647	114	146
Слева, вена выше почечной вены	<0,1	16189	105	154
Слева, верх	<0,1	4055	85	48
Слева, середина	<0,1	4486	77	58
Слева, низ	<0,1	5120	71	72
Почечная вена справа	<0,1	4188	103	41
Справа, верх	<0,1	4287	81	53
Справа, середина	<0,1	5549	68	82
Справа, низ	<0,1	4695	77	61

требующим большого опыта и технического мастерства хирурга. Если левая надпочечниковая вена впадает в левую почечную вену и относительно проста для катетеризации, то варьировавшая анатомия правой (правых) надпочечниковых вен и их небольшой диаметр создают трудности в проведении манипуляции [1]. В связи с этим изучение показателей секреции альдостерона путем катетеризации надпочечниковых вен имеет ограниченное применение в детском возрасте и проводится только в крупных специализированных центрах [1, 7]. У пациентов с двухсторонними объемными образованиями в надпочечниках предпочтительнее проводить не хирургическое, а медикаментозное лечение калийсберегающими диуретиками – конкурентными блокаторами рецепторов минералокортикоидов такими, как спиронолактон.

Ввиду редкой встречаемости и сложности диагностики данного заболевания в педиатрической практике приводим наше наблюдение.

Больная Л. поступила в эндокринологическое отделение 2 ДКБ г. Минска для контрольного обследования и определения тактики лечения по поводу повышенного АД.

Из анамнеза жизни: девочка от 6-ой беременности протекавшей на фоне герпеса, 2-х срочных родов со стимуляцией. Масса тела при рождении 3040 г, длина 50 см, оценка по шкале Апгар 7/9 баллов. Аллергоанамнез без особенностей, наследственный анамнез не отягощен. Из перенесенных заболеваний: герпетическая инфекция в возрасте 6 месяцев, редкие острые респираторные инфекции. В периоде новорожденности у девочки отмечалась длительная желтуха, плохая прибавка массы тела. С 3-х месяцев родители заметили появление жадности, частого мочеиспускания, редкие ночные рвоты фонтаном. При первичном обследовании в эндокринологическом диспансере были выявлены полиурия, гипостенурия, стойкая гипокалиемия (2,3-2,9 ммоль/л), что было расценено как проявления несахарного диабета. Получала адиуретин, эффекта от проводимого лечения не было.

В возрасте 1 года 11 месяцев больная обследована в ЭНЦ РАМН, где был выявлен первичный гиперальдостеронизм (альдостерон плазмы >5000 пмоль/л (норма 97-830)), ренин 0,2 нг/мл/час (норма 0,98-4,18), проба с дексаметазоном отрицательная (после дексаметазона уровень альдостерона >5000 пмоль/л), на МРТ надпочечников размеры в пределах возрастной нормы, данных за объемное образование не было выявлено. Пациентка принимала хлорид калия по 500 мг 1-2 раза/сутки, амилорид 5 мг/сутки, на этом фоне уровень калия в крови сохранялся на нижней границе нормы, периодически отмечались подъемы АД до 120-100/70-80 мм.рт.ст.

В возрасте 3 года при проведении ортостатической пробы (г.Киль, Германия) соотношение альдостерон/активность ренина плазмы лежа составили >2632, через 2 часа после нагрузки >2849 (норма <50), что подтверждало синдром первичного гиперальдостеронизма у нашей больной. Была осуществлена топическая диагностика заболевания с исследованием надпочечниковых гормонов при катетеризации почечных и надпочечниковых вен.

Градиент концентрации альдостерона и соотношения альдостерон/кортизол при селективной флебографии надпочечников был в 3,5 раза выше в левой почечной вене и в вене, выше почечной, что свидетельствовало о наличии у ребенка левосторонней альдостеронпродуцирующей опухоли.

При повторном томографическом обследовании брюшной полости в возрасте 6 лет у девочки было выявлено незначительное увеличение надпочечников (правый надпочечник обычно расположен, правильной формы, гомогенной структуры, передне-задний размер-до 38 мм, толщина ножек до 4 мм. Левый надпочечник обычно расположен, правильной формы, гомогенной структуры, передне-задний размер до 43 мм, толщина ножек до 4 мм, толщина на уровне тела 10 мм) и двухсторонний микрокальциноз почек.

Учитывая высокие цифры альдостерона, данные селективной катетеризации и данные МРТ (гиперплазия слева >справа) был поставлен диагноз первичного гиперальдостеронизма на фоне левосторонней альдостеромы и рекомендовано оперативное лечение (левосторонняя адреналэктомия), от проведения которого родители больной отказались.

В возрасте 8 лет пациентке было выполнено повторное исследование уровня секреции альдостерона путем катетеризации надпочечниковых вен (клинический Центр Национального

Института Здоровья, штат Мэриленд, США). Соотношение альдостерона и кортизона в венах надпочечников, после введения адrenomорнокортикотропного гормона, составило 308 в правой и 292 в левой вене, что указывало на наличие двухсторонней гиперплазии надпочечников.

Результаты теста с инфузией физиологического раствора: исходная концентрация альдостерона составляла 213 нг/дл (норма 5 – 10 нг/дл), через 4 часа после инфузии солевого раствора-318 нг/дл, свидетельствовали об автономном образовании альдостерона (неконтролируемом).

Для исключения глюкокортикоидподавляемого гиперальдостеронизма был проведен 2-х дневный тест с дексаметазоном (тест Лидлла). Исходная концентрация кортизола составляла 16,8 мкг/дл, исходная концентрация альдостерона-597 нг/дл. Через сорок восемь часов концентрация альдостерона составляла 328 нг/дл (подавление только на 58%). Таким образом, диагноз гиперальдостеронизма, поддающегося глюкокортикоидной терапии, не подтвердился. Выполненный генетический анализ не выявил у больной генетических мутаций.

При поступлении в эндокринологическое отделение состояние ребенка компенсированное. Кожные покровы обычной окраски. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Физическое развитие высокое гармоничное. Масса тела 44 кг, рост 154 см. Щитовидная железа не увеличена, подвижная, эластичная. Клинический эутиреоз. Половая формула по Таннеру: P<sub>2</sub> Ax<sub>3</sub> Ma<sub>4</sub> Me с 11 лет, регулярные. Дыхание везикулярное. Тоны сердца ритмичные, приглушены, систолический шум на верхушке и V точке, ЧСС 99-130 в минуту. АД 140-150/105-120 мм рт ст. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, печень + 2 см от края реберной дуги. Физиологические отправления в норме.

Данные проведенного лабораторного обследования:

Общий анализ крови: гемоглобин 124 г/л, лейкоциты 6,4 x10<sup>9</sup>/л, эритроциты 4,58 x10<sup>12</sup>/л, лимфоциты 54%, моноциты 2%, палочкоядерные 36%, эозинофилы 2%, тромбоциты 664 x10<sup>9</sup>/л, СОЭ 7 мм/ч.

Биохимический анализ крови: калий 2,4 ммоль/л, кальций ионизированный 1,1 ммоль/л, магний ионизированный 0,47 ммоль/л, натрий 141 ммоль/л, холестерин 3,8 ммоль/л, креатинин 89 ммоль/л, мочевина 3,6 ммоль/л, глюкоза 5,1 ммоль/л. КЩС: PH 7,58, BE 11,1 ммоль/л.

Анализ на гормоны: альдостерон 3160,63 нг/дл (норма 12-340).

Общий анализ мочи: прозрачная, реакция щелочная, удельный вес 1005, светло-желтая, белок 0 г/л, глюкоза отсутствует, эпителий плоский 0-1 в поле зрения, лейкоциты 0-2 в поле зрения.

Анализ мочи по Зимницкому: дневной диурез 550 мл, ночной диурез 600 мл, удельный вес 1003-1005.

Анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты 2 x 10<sup>6</sup>/л, цилиндры гиалиновые 0,25 x 10<sup>6</sup>/л, эритроциты 0,25 x 10<sup>6</sup>/л.

Клиренс по креатинину: клубочковая фильтрация 121,9 мл/мин, креатинин крови 92 ммоль/л, креатинин мочи 2900 мкмоль/л, минутный диурез 3,1 мл/мин, реабсорбция 97,4%.

Суточный мониторинг артериального давления: имеются данные в пользу АГ, при этом средние значения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) выше пограничных более чем на 10 мм рт ст. Степень ночного снижения САД и ДАД недостаточная. Максимальные САД 175 мм рт ст, ДАД 130 мм рт ст. Средние САД 149 мм рт ст, ДАД 108 мм рт ст.

Профиль АД 140-150/105-120 мм рт ст.

УЗИ органов брюшной полости: переднезадний размер правой доли печени – 137 мм, из-под ребра + 17мм. Эхоструктура однородная, эхогенность обычная. Желчный пузырь без особенностей. Почки: расположение обычное, эхогенность и эхоструктура обычные, контуры ровные, четкие. Размеры правой почки 103x41 мм, левой 109x41 мм, паренхима 14 и 13 мм, лоханка 16x12 мм и 18x8 мм соответственно, ЧЛС не расширена. В среднем сегменте левой почки визуализируется участок столбчатой гиперплазии паренхимы. Эхогенность пирамид повышена с обеих сторон. В обеих почках в проекции пирамид визуализируются множество мелких гиперэхогенных образований дающих акустические тени. Надпочечники: правый 16x17 мм, левый 19x16 мм, эхогенность повышена, эхоструктура не нарушена. Заключение: Эхоскопически нефрокальциноз. Диффузные изменения в паренхиме почек и надпочечников. Нельзя исключить неполное удвоение левой почки. Атония лоханок с обеих сторон. Увеличение размеров печени.

КТ надпочечников: левый надпочечник сохраняет свою треугольную форму в области тела, но увеличен в размерах 2x1,5 см (в области тела). Правый надпочечник также с утолщенными ножками (до 6-7 мм каждая по толщине). В обеих почках точечные кальцинаты на вершинах пирамидок. Других изменений не выявлено. Заключение: диффузная гиперплазия надпочечников (левого в области тела). Признаки МКБ.

ЭКГ: синусовая тахикардия. ЧСС-99 в 1 мин. Вертикальное положение ЭОС. Выраженные изменения в миокарде левого желудочка. Удлинение интервала QT. Признаки неполной АВ-блокады 1 степени.

УЗИ сердца: гипертрофия МЖП. Расширение полости ПЖ свыше 95 центили. Диастолическая дисфункция обоих желудочков. Регургитация на АоК 1 ст. Минимальная регургитация на ЛК. Малая аномалия развития сердца-дополнительная хорда полости ЛЖ. Общая сократительная способность миокарда ЛЖ удовлетворительная.

Заключительный диагноз: первичный гиперальдостеронизм (двухсторонняя гиперплазия надпочечников). Вторичная артериальная гипертензия. Нефрокальциноз. Дополнительная хорда полости ЛЖ.

Проведенное лечение: диета 15, богатая калием. Раствор калия хлорида 4% внутрь по 1 столовой ложке 3 раза/сутки. Эналаприл по 5 мг 2 раза/сутки. Нифидипин по 5 мг 3 раза/сутки. Верошпирон 25 мг 4 раза/сутки (3 таблетки-2 таблетки-2 таблетки-2 таблетки). Панангин по 2 таблетки 3 раза/сутки.

Таким образом, представленное нами клиническое наблюдение указывает на необходимость обязательного исключения

синдрома первичного гиперальдостеронизма в качестве возможной причины АГ у детей.

Необходимо среди всех больных детского возраста с АГ выделять группу обследуемых с вероятным гиперальдостеронизмом: пациенты с АГ и гипокалиемией; пациенты, у которых отмечается сочетание АГ с мышечными судорогами и слабостью, нарушением концентрационной функции почек; пациенты с семейным анамнезом АГ; пациенты с отсутствием эффекта от применения традиционной гипотензивной терапии АГ. Для этого необходим комплексный анализ клинических проявлений заболевания (артериальной гипертензии, специфических гипотензивных проявлений таких, как нейромышечные расстройства, нарушение концентрационной функции почек с развитием полиурии и полидипсии), биохимических и гормональных изменений (гипокалиемии, изменение соотношения КАП/АРП), проведение динамических тестовых нагрузок для подтверждения неконтролируемой секреции альдостерона и выявления степени снижения рениновой активности плазмы и топической диагностики первичного гиперальдостеронизма.

### Литература

1. Эндокринология / Под ред. Н. Лавина. М.: Практика, 1999. - С. 191-200, 249-253.
2. Brand E., Chatelain N., Mulatero P. et al. // Hypertension. - 1998. - Vol. 32. - P. 198-204.
3. Dupres D.A., Bauwens F.R., De Buyzere M.L. et al. // Am. J. Cardiol. - 1993. - Vol. 71. - P. 17A-20A.
4. Honour J.W. // Topical Endocrinology. - 1999. - Vol. 13. - P. 9-13.
5. Litchfield W.R., New M.I., Coolidge C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1997. - Vol. 82. - P. 3570-3573.
6. Pediatric Endocrinology: physiology, pathophysiology, clinical aspects / ed. by J. Bertrand, R. Rappaport, P.C. Sizonenko. Baltimore: Williams & Wilkins, Second Edition, 1993. P. 561-563.
7. Sperling M.A. Pediatric Endocrinology. - Philadelphia: Saunders, Second Edition, 2002. P. 415-416, 423.