

Надпочечниковая артериальная гипертензия у детей

По данным разных авторов, артериальную гипертензию (АГ) регистрируют у 1-14% детей разного возраста, среди школьников – у 12-18% [1]. Причем на первом году жизни, а также у детей раннего и дошкольного возраста АГ встречается крайне редко и в большинстве случаев имеет вторичный, симптоматический характер.

Перед обсуждением проблемы АГ следует обозначить понятие нормальных границ систолического и диастолического артериального давления (АД). В отличие от взрослых уровень АД у детей зависит от пола, возраста и роста [2]. Поэтому первым шагом является измерение роста ребенка. Об АГ говорят в том случае, если среднее систолическое и/или диастолическое АД у ребенка ≥ 95 -й перцентили для соответствующего пола, возраста и перцентили роста [3]. Пограничной АГ считают величину АД, которая попадает между 90-й и 95-й перцентилем. Например, у мальчика 5 лет, рост которого соответствует 60-й перцентиле (т.е. показатели роста находятся между 50-й и 75-й перцентилем), нормальное систолическое АД не должно превышать 107 мм рт. ст., а диастолическое АД не должно быть выше 65 мм рт. ст. (табл. 1). Если при измерении среднее АД определится, например, как 115/70 мм рт. ст. – это можно расценивать как АГ. Для корректной оценки АД его следует измерять манжеткой соответствующего размера в положении ребенка лежа на спине или сидя.

Известно, что уровень АД регулируется взаимодействием трех основных факторов: внутрисосудистого объема крови, сердечного выброса и периферического сосудистого сопротивления. Изменение любого из них может привести как к повышению, так и снижению АД.

Выявление у ребенка повышения АД предполагает на начальном этапе проведение обследований, направленных на исключение прежде всего функциональных, а затем и органических причин АГ, среди последних наиболее частой является патология почек.

Основную же долю всех эндокринных АГ составляет патология надпочечников.

Причины эндокринной АГ

1. Опухоли коры надпочечников (аденомы, карциномы):

- 1.1. Феохромоцитома
- 1.2. Альдостерома
- 1.3. Нейробластома
- 1.4. Синдром Кушинга

2. Минералокортикоидная АГ [1]:

2.1. Первичный гиперальдостеронизм – первичная гиперплазия надпочечников

– семейный гиперальдостеронизм (СГА)

• СГА 1 типа (гиперальдостеронизм, поддающийся лечению глюкокортикоидами (ГК))

• СГА 2 типа (синдром Гордона)

2.2. Состояния, имитирующие избыток альдостерона (АС)

– врожденная дисфункция коры надпочечников (дефицит 11β -гидроксилазы и дефицит 17α -гидроксилазы)

– первичная резистентность к ГК

– синдром мнимого избытка минералокортикоидов (МК)

– избыточное употребление солодки (лакрицы) или карбеноксолона

– синдром Лидлла

– опухоли, секретирующие дезоксикортикостерон (ДОКС)

2.3. Вторичный гиперальдостеронизм

– отечный синдром

– реноваскулярная АГ

– ренинпродуцирующие опухоли

– беременность

3. Болезни щитовидной железы:

3.1. Тиреотоксикоз

3.2. Гипотиреоз (возможна диастолическая АГ)

4. Нарушение обмена кальция

4.1. Гиперпаратиреоз

4.2. Гипервитаминоз D

5. Прием медикаментов:

– ГК

– таблетированные оральные контрацептивы.

Из трех групп гормонов, которые синтезируются в надпочечниках, первые две имеют непосредственное влияние на формирование АГ: в клубочковой зоне вырабатываются МК (альдостерон), в пучковой зоне – КГ (кортизол) и в сетчатой зоне – андрогены (дигидроэпиандростерон, дигидроэпиандростерон-сульфат, андростендион).

Синтез и секреция ГК в надпочечниках регулируется гипоталамо-гипофизарной системой по принципу двойной обратной связи (рис. 1). Прямая регуляция



Н.Б. Зелинская

надпочечников является уровень калия в крови и активность ренин-ангиотензиновой системы. Некоторое стимулирующее влияние оказывают также АКТГ гипофиза, предсердный натрийуретический гормон и дофамин.

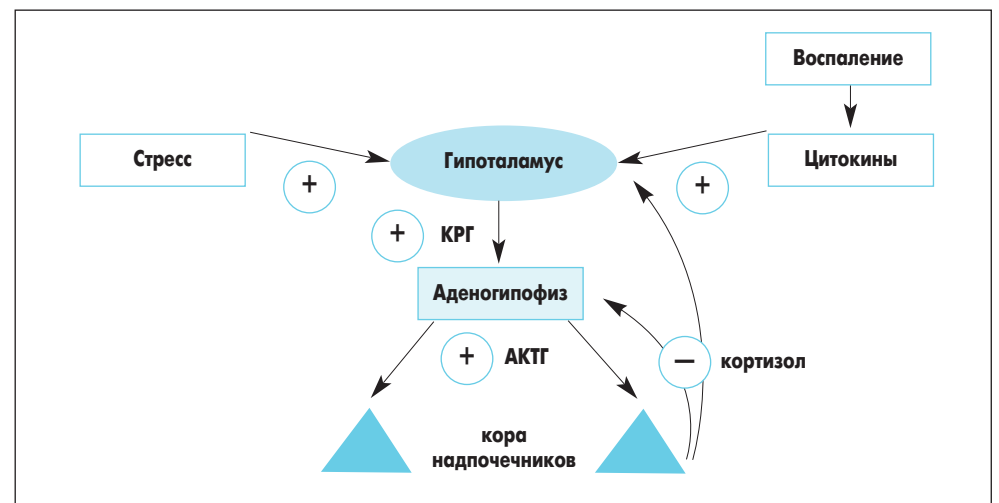


Рис. 1. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая регуляция

КРГ – кортикотропин-рилизинг-гормон, АКТГ – аденокортикотропный гормон, (+) – стимуляция, (-) – подавление).

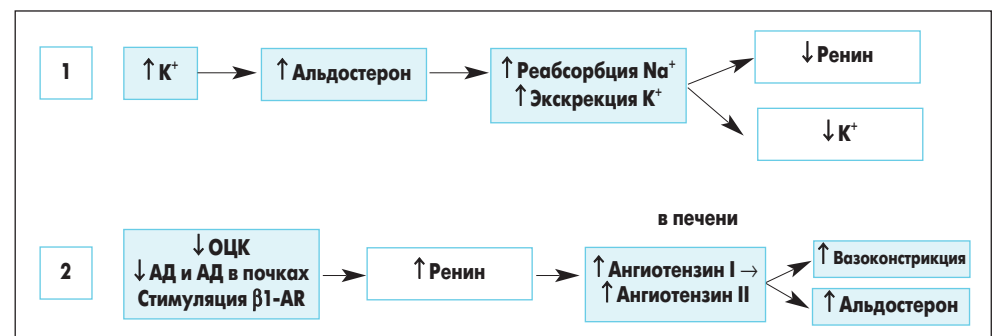


Рис. 2. Регуляция уровня АС и ренина

обеспечивается по цепочке «гипоталамус – гипофиз – надпочечники». Это происходит благодаря поочередной стимуляции синтеза гормонов на каждом этапе: кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) гипоталамуса стимулирует выработку аденокортикотропного гормона (АКТГ) в передней доле гипофиза, который, в свою очередь, стимулирует синтез и секрецию ГК в надпочечниках. Обратная регуляция происходит в зависимости от уровня ГК: при снижении содержания кортизола в крови усиливается гипоталамо-гипофизарная стимуляция надпочечников, тогда как в случае чрезмерного повышения его уровня происходит подавление выработки КРГ и/или АКТГ и, следовательно, ослабление стимулирующего влияния на надпочечники.

Основными факторами, провоцирующими формирование эндокринной АГ у детей, являются чрезмерные уровни в крови кортизола, АС, а также их предшественников, образующихся в процессе стероидогенеза в надпочечниках и обладающих минералокортикоидной активностью.

Главными регуляторами синтеза и секреции АС в клубочковой зоне коры

АС действует на ткани-мишени (дистальные почечные каналцы, потовые железы, слюнные железы, эпителий толстой кишки) опосредованно через специфические минералокортикоидные рецепторы. Повышение уровня калия в крови стимулирует секрецию АС в надпочечниках. В свою очередь АС увеличивает реабсорбцию натрия с последующим осмотическим всасыванием воды через натрийпроницаемые каналцы мембран эпителиальных клеток, выстилающих дистальные каналцы и собирательные каналцы почек. В результате этого увеличивается объем циркулирующей крови (ОЦК) и подавляется секреция ренина. Кроме того, увеличение уровня АС повышает экскрецию калия, что приводит к снижению его содержания в крови (рис. 2).

Вторым мощным стимулятором секреции АС является ренин-ангиотензиновая система. Сокращение ОЦК, снижение АД, в том числе в почках, а также стимуляция β_1 -адренорецепторов вызывают повышение активности ренина плазмы (АРП). Следствием этого является активация образования в печени из ангиотензиногена ангиотензина I,

Таблица 1. Оценка артериального давления у детей (фрагмент) [2]

Возраст, лет	АД, перцентиль	Мальчики													
		Систолическое АД, мм рт. ст.							Диастолическое АД, мм рт. ст.						
		Перцентили роста							Перцентили роста						
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
4	50	88	89	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	51	52
	90	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5	50	90	91	93	95	96	98	98	50	51	52	53	54	55	55
	90	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95	108	109	109	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
6	50	91	92	94	96	98	99	100	53	53	54	55	56	57	57
	90	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7	50	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59	59
	90	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86

а затем – ангиотензина II, который обладает сосудосуживающим эффектом и увеличивает секрецию АС.

Таким образом, АРП будет сниженной при первичном гиперальдостеронизме (так называемый гипоренинемический гиперальдостеронизм), однако при исходно высоком уровне ренина (в основном при вазоренальной АГ) уровень АС также будет повышен (гиперренинемический гиперальдостеронизм) (рис. 2).

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) является следствием чрезмерной секреции АС – аденомой надпочечника или гиперплазии надпочечников, возможен также идиопатический гиперальдостеронизм.

Впервые клинику альдостеронпродуцирующей аденомы надпочечника описал Конн в 1954 году. У детей альдостерома редко является причиной ПГА, в основном это двусторонняя гиперплазия надпочечников.

W.F. Young выделяет шесть основных подтипов ПГА в зависимости от его этиологии [4]:

- альдостеронпродуцирующая аденома (35% случаев);
- двусторонняя идиопатическая гиперплазия (60% случаев);
- первичная односторонняя гиперплазия надпочечников (2% случаев);
- альдостеронпродуцирующая аденокарцинома (<1% случаев);
- семейный гиперальдостеронизм:
 - СГА 1 типа (гиперальдостеронизм, поддающийся лечению ГК) (<1% случаев);
 - СГА 2 типа (альдостеронпродуцирующая аденома или идиопатический гиперальдостеронизм) – частота неизвестна;
 - эктопическая альдостеронпродуцирующая аденома или карцинома (<1% случаев).

Основными проявлениями болезни являются АГ и симптомы гипокалиемии (утомляемость, мышечная слабость, жажда, полиурия и никтурия). Однако не всегда гипокалиемия является обязательным симптомом ПГА, уровень калия может быть и нормальным. Наиболее чувствительным диагностическим тестом является повышение соотношения альдостерон/АРП.

Высокая заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ПГА независимо от тяжести АГ обусловлены провоспалительным и профибротическим действием АС на разные составляющие сердечно-сосудистой системы. На начальных стадиях болезни ПГА может протекать бессимптомно. Основные же клинические симптомы обусловлены прежде всего АГ и гипокалиемией. Жалобы, связанные с АГ, зависят от ее тяжести и варьируют от головной боли, гиперемии лица до выраженной слабости, нарушения зрения, расстройств сознания, судорог (симптомов гипертонической энцефалопатии). Гипокалиемия проявляется запорами, полиурией, полидипсией (вследствие нарушения концентрационной функции почек), слабостью, в тяжелых случаях – параличом и нарушением сердечного ритма. Возможно возникновение гипергликемии или даже вторичного сахарного диабета, поскольку процесс секреции инсулина зависит от уровня калия.

Диагностика гиперальдостеронизма проходит несколько этапов. Прежде всего при наличии ряда признаков (рис. 3) исследуют уровень АС в крови, если же он нормальный – исключают другие заболевания или состояния, которые могут иметь сходную клиническую картину.

Если же показатели АС плазмы крови повышены, следующим этапом должно стать разграничение первичного и вторичного гиперальдостеронизма. С этой целью проводят несколько диагностических тестов.

– Соотношение АС/АРП является наиболее информативным дифференциальным

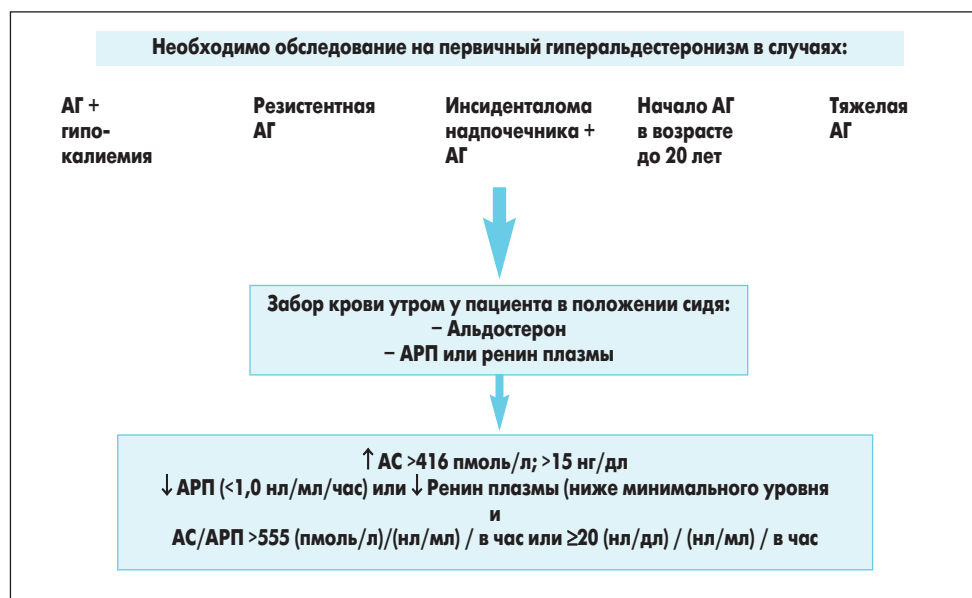


Рис. 3. Начальная диагностика ПГА [4]

тестом. Более показательным является исследование крови, взятое у пациента, находящегося на протяжении 2 ч в вертикальном положении, чем в горизонтальном. Перед забором крови необходимо убедиться, что уровень калия в крови нормальный, поскольку при гипокалиемии снижается секреция АС. О ПГА свидетельствует соотношение АС (нг/дл)/АРП (нг/мл) в час > 20, о высокой вероятности патологии – уровень АС > 15 нг/дл (при одновременно высокой АПР). При интерпретации полученных результатов следует учесть возможное влияние на них ряда препаратов, а также почечной недостаточности. В случае ХПН соотношение АС/АРП окажется ложно завышенным за счет снижения ренина (на фоне высокого ОЦК) и повышения АС (при гиперкалиемии). Бета-адреноблокаторы снижают АРП и соотношение АС/АРП будет завышенным, наоборот, спиронолактон повышает АРП, другие мочегонные – увеличивают уровень АС, а дигидропиридиновые гипотензивные препараты (нифедипин) снижают АС, и даже при ПГА соотношение АС/АРП может оказаться нормальным. В связи с этим перед исследованием, как минимум за 5 дней, следует отменить указанные препараты, а при необходимости гипотензивной терапии заменить их на альфа-адреноблокаторы либо на дилтиазем.

Тест с солевой инфузией. Этот тест используют для подтверждения автономной секреции АС. В течение 4 ч внутривенно капельно вводят раствор NaCl 0,9% из расчета 1140 мл/м² поверхности тела. В конце инфузии исследуют АС и кортизол в крови. В случае ПГА уровень АС сохраняется выше 10 нг/дл, при вторичном – ниже 10 нг/дл. Также исследуют уровень кортизола для исключения влияния АКТГ на рост АС. При назначении пробы у некоторых пациентов необходимо учесть риск усугубления гипокалиемии или гиперволемии.

Пероральный тест с солевой нагрузкой. В ходе теста принимают таблетки хлорида натрия из расчета 12 г на 1,7 м² поверхности тела на протяжении трех дней на фоне обычной диеты, затем измеряют АС в суточной моче. В случае ПГА уровень АС в моче превышает 10–14 мкг/сут при выделении натрия с мочой более 250 ммоль/сут.

Проба с каптоприлом основана на том, что подавление образования ангиотензина II не должно влиять на автономную секрецию АС при ПГА. Пациент принимает per os 25 мг каптоприла, и через 60 мин у него исследуют соотношение АС/АРП.

Проводя оценку результатов исследования соотношения АС/АРП, необходимо учесть возможное влияние на него ряда факторов. Так, ложноположительные результаты можно получить в случае приема пациентом бета-адреноблокаторов, нестероидных противовоспалительных препаратов, при диете с высоким содержанием

натрия, а также в случае почечной недостаточности. И напротив, ложноотрицательные результаты можно получить у больного, принимающего спиронолактон, эплеренон, другие диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов, при наличии гипокалиемии [5].

Хирургическое лечение является методом выбора для пациентов с альдостеронпродуцирующими опухолями. В остальных случаях следует подбирать индивидуальную медикаментозную гипотензивную терапию (табл. 2).

Таблица 2. Препараты, применяемые у больных с АГ при гиперальдостеронизме [6]

Препарат	Класс	Педиатрическая доза
Спиронолактон	Антагонист альдостерона	1-3,3 мг/кг/сут per os, однократно или разделить на 2 приема каждые 12 ч, но не более 100 мг/сут
Амилорид	Калийсберегающий диуретик	0,4-0,625 мг/кг/сут per os, но не более 20 мг/сут
Триамтерен	Калийсберегающий диуретик	1-2 мг/кг/сут per os, разделить на 2 приема каждые 12 ч, максимальная доза 3-4 мг/кг/сут per os, разделить на 2 приема каждые 12 ч – до 300 мг/сут
Нифедипин	Дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов	Начинать с 0,25-0,5 мг/кг/сут однократно или разделить на 2 приема каждые 12 ч, но не более 3 мг/кг/сут (120 мг/сут) Детям до 6 лет: безопасность и эффективность не установлена
Амлодипин	Дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов	Детям до 6 лет: безопасность и эффективность не установлена Детям старше 6 лет: 2,5-5 мг/сут per os
Дилтиазем	Недигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов	1,5-2 мг/кг/сут per os, дозу разделить на приемы каждые 6-8 ч, но не более 6 мг/кг/сут или 360 мг/сут
Доксазозин	Альфа-адреноблокатор	Для детей безопасность и эффективность не установлена
Празозин	Альфа-адреноблокатор	Начинать с 0,05-0,1 мг/кг/сут per os, разделить дозу на каждые 8 ч, титровать до 0,5 мг/кг/сут, но не выше 20 мг/сут

Семейный гиперальдостеронизм представлен двумя вариантами: СГА 1 типа (гиперальдостеронизм, поддающийся лечению ГК) и СГА 2 типа (синдром Гордона). Оба эти состояния характеризуются ранним началом АГ и, как следствие, ранним повреждением органов-мишеней.

СГА 1 типа (гиперальдостеронизм, поддающийся лечению ГК), который впервые описал Сазерленд и др. в 1966 году, является вариантом гиперальдостеронизма с низкорениновой АГ и с аутосомно-доминантным наследованием. При этой болезни секреция АС контролируется АКТГ, а не ангиотензином II, и поэтому отличительной чертой болезни является полное и быстрое подавление АС приемом экзогенных ГК (дексаметазона). Причиной СГА 1 типа является наличие химерного гена, который кодирует белок, обладающий ферментной активностью для синтеза АС, но который регулируется АКТГ.

СГА 1 типа возникает в результате неравного кроссинговера в СYP11B1 (гена 11β-ОН) и СYP11B2 (гена альдостеронсинтетазы) во время мейоза с образованием структуры, которая связывает АКТГ-чувствительный промотор СYP11B1 с геном СYP11B2 [7]. Это приводит к тому, что регуляция синтеза АС происходит под влиянием АКТГ путем экспрессии эктопического фермента в пучковой зоне коры надпочечников. У таких больных формируется двусторонняя гиперплазия пучковой зоны.

Клинические проявления СГА 1 типа варьируемы, гипокалиемия и метаболический алкалоз могут отсутствовать, но постоянным симптомом является АГ. Заболевание характеризуется возникновением в раннем детском возрасте, с умеренной или тяжелой АГ, а также высокой частотой цереброваскулярных осложнений. Рост и развитие детей обычно не нарушены.

Впервые СГА 2 типа был описан Гордоном и соавт. как самостоятельное заболевание в 1980 году (семейная гиперкалиемическая гипертензия). При этой патологии повышение синтеза альдостерона происходит вследствие гиперплазии коры надпочечников или альдостеромы, и секреция АС не зависит от АКТГ и поэтому не реагирует на лечение ГК. Известно, что СГА 2 типа наследуется по аутосомно-доминантному типу, но окончательный механизм его развития не ясен, хотя определено, что локус аномального гена располагается в регионе 7p22. В отличие от СГА 1 типа заболевание не

проявляется у младенцев, и у больных достаточно быстро формируется аденома надпочечников.

Для болезни характерны три основных признака: гиперкалиемия, АГ и нормальная скорость клубочковой фильтрации. Другими проявлениями являются снижение АРП, АС, повышенная кальциурия и гиперхлоремический ацидоз различной степени, у детей может развиваться задержка роста.

Лечебная тактика СГА 2 типа зависит от изменений в надпочечниках: при односторонней аденоме – оперативно коррекция, при двусторонней гиперплазии надпочечников – спиронолактон, АГ и гиперкалиемия хорошо отвечают на лечение тиазидными диуретиками.

Среди различных форм врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) стойкой АГ сопровождаются варианты заболевания, возникающие вследствие

Продолжение на стр. 72.

Н.Б. Зелинская, к.м.н., УНПЦ эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины

Надпочечниковая артериальная гипертензия у детей

Продолжение. Начало на стр. 70.

дефицита ферментов 11 β -гидроксилазы и 17 α -гидроксилазы.

ВДКН вследствие дефицита 11 β -гидроксилазы (11 β -ОН) является аутосомно-рецессивным заболеванием, которое вызвано мутацией в гене CYP11B1, локализованного на хромосоме 8.21. Сегодня известно более 45 таких мутаций, в основном – точечных. Это заболевание выявляют у 1 ребенка из 100 тыс. живых новорожденных, хотя частота болезни значительно выше в единокровных еврейских семьях из Северной Африки (1:5-7 тыс. живых новорожденных).

Роль фермента 11 β -ОН заключается в том, что он катализирует превращение ДОКС в кортикостерон, дезоксикортизона – в 11-гидроксиандростендион (рис. 4). В случае дефицита данного фермента не происходит образования кортикостерона и кортизола, и в результате низкий уровень кортизола приводит к хроническому повышению секреции АКТГ (по механизму двойной обратной связи регуляции стероидогенеза в надпочечниках). Вместе с тем вследствие сохраняющегося дефицита 11 β -ОН достаточный синтез кортизола все же не происходит, несмотря на гиперсекрецию АКТГ. Вместо этого в крови накапливается избыточное количество промежуточных продуктов синтеза кортизола и кортикостерона (соответственно 11-дезоксикортикостерона и 11-ДОКС). Эти прогормоны обладают значительным минералокортикоидным эффектом, что и обуславливает характерную клиническую картину болезни.

Так, избыточный синтез ДОКС способствует задержке натрия с последующим увеличением ОЦК и клиникой АГ. В результате увеличенного ОЦК снижается АРП, а в дальнейшем – и АС (рис. 5). Уровень калия снижается не постоянно и развивается одновременно с задержкой крови.

Симптомов потери соли у новорожденных обычно нет, поскольку нет гипонатриемии. АГ встречается приблизительно у 2/3 нелеченых пациентов, редко – у младенцев и не сопровождается повышением ни ренина, ни АС.

Еще одним проявлением дефицита 11 β -ОН является пренатальная вирилизация у девочек разной степени выраженности с интерсексуальным строением наружных половых органов. Это происходит как результат чрезмерного накопления предшественников синтеза ГК и андрогенов (в основном андростендиона) (рис. 4). Признаки избытка андрогенов могут проявляться у девочек и мальчиков на любом этапе постнатального развития, с прогрессированием вирилизации, в том числе преждевременным пубархе, опережением физического развития, костного созревания (костный возраст опережает паспортный) и позже в детстве – центральным преждевременным половым развитием.

Лечение таких детей заключается в назначении ГК с заместительной

целью. Медикаментозное восстановление их нормального уровня уменьшает гиперсекрецию АКТГ со снижением стимуляции надпочечников и, как следствие, уменьшением образования предшественников синтеза ГК и андрогенов. В процессе лечения следует проводить тщательный клинический мониторинг детей во избежание передозировки ГК и как следствия подавления линейного роста детей.

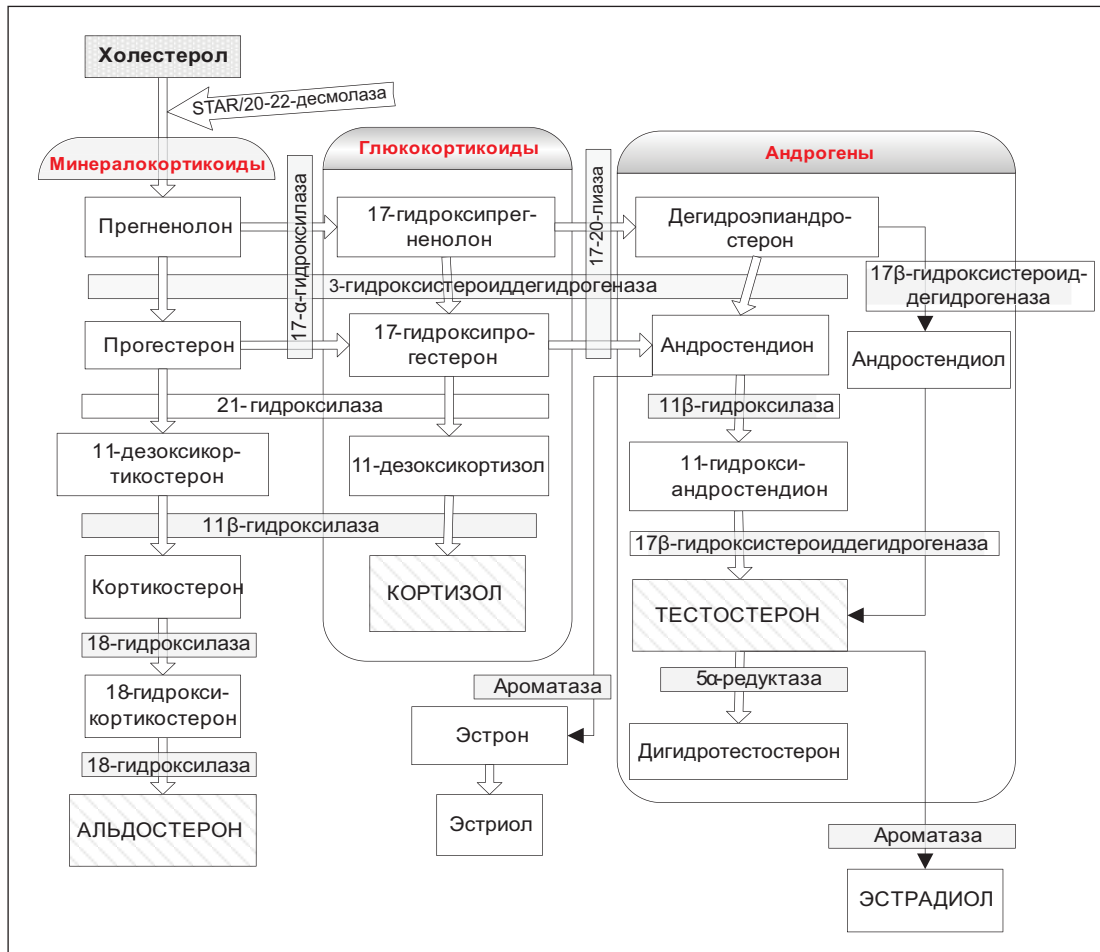


Рис. 4. Схема стероидогенеза в надпочечниках

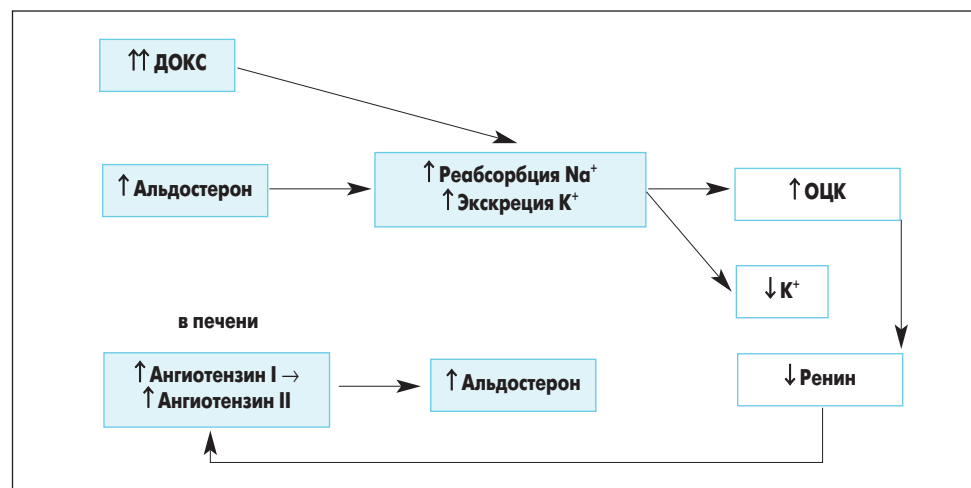


Рис. 5. Регуляция АС и АРП у детей с дефицитом 11 β -ОН

Дефицит 17 α -гидроксилазы (17 α -ОН) возникает как результат мутаций в цитохроме P450 C17 (CYP17A1) – фермента, который участвует в стероидогенезе 17 α -гидроксилазы и 17,20-лиазы. Структурно ген цитохрома CYP17A1 расположен на хромосоме 10q24.3, и сегодня описаны более 50 различных мутаций в этом гене. Дефицит фермента приводит к уменьшению синтеза кортизола и половых стероидов, производство которых требует присутствия 17,20-лиазы и 17 α -гидроксилазы.

Принимая во внимание то, что фермент 17 α -ОН участвует в синтезе андрогенов и в надпочечниках, и в яичках, его дефицит приводит к тотальному снижению биосинтеза андрогенов, что обуславливает формирование при рождении

у мальчиков (с кариотипом 46, XY) фенотипа с признаками недостаточной маскулинизации, а в дальнейшем усугубляется отсутствием пубертата. При этой патологии также нарушен синтез эстрогенов (образуются из тестостерона) (рис. 4), что обуславливает недостаточное развитие вторичных половых признаков у девочек, а в пубертатном возрасте – первичную аменорею.

При ВДКН с дефицитом 17 α -ОН повышен в крови уровень ДОКС и кортикостерона, поэтому АГ и гипокалиемия могут быть первыми проявлениями болезни в любом возрасте или могут сочетаться с аномальным строением наружных половых органов. Как и при дефиците 11 β -ОН снижение образования АС является вторичным, вследствие уменьшения уровня ренина в результате значительного накопления ДОКС (рис. 5).

способен проявлять свои эффекты через рецепторы МК. Эти рецепторы не являются избирательными и не различают кортизол от его природного лиганда АС, поэтому в норме активируются лишь минимальным количеством АС, выделяемого надпочечниками. Следует также учесть, что 11 β -ОН-ДГ-2 не участвует в процессе метаболизма АС и не препятствует его связыванию с рецепторами МК.

В случае дефицита 11 β -ОН-ДГ-2 инактивация кортизола не происходит и чрезмерное количество этой активной формы действует через рецепторы МК, что вызывает гипернатриемию, увеличение ОЦК, повышение АД, снижение калия крови и, как следствие, подавление ренина и снижение секреции АС в клубочковой зоне надпочечников. Поэтому одним из главных диагностических критериев данной патологии является низкорениновая форма АГ.

Поскольку уровень циркулирующего кортизола повышен, по механизму «двойной обратной связи» снижается секреция гипофизом АКТГ, что в дальнейшем приводит к сокращению секреции всех гормонов пучковой зоны (ГК). Таким образом, для синдрома мнимого избытка МК характерны низкорениновая АГ и гипокалиемия, сниженный уровень АКТГ и кортизола, а также сохраненная способность к выживанию в условиях действия стрессовых факторов без заместительной терапии ГК, несмотря на низкий уровень стероидов.

Заболевание обычно проявляется в раннем детском возрасте низким весом при рождении, послеродовой задержкой развития, АГ, стойкой полиурией и полидипсией. В детском или юношеском возрасте нередко регистрируют вторичные гипертонические поражения одного или нескольких органов (почек, сердца, сетчатки или ЦНС), высок риск смерти от гипертонического инсульта и сердечного приступа, часто встречаются гиперкальциурия с нефрокальцинозом вследствие патологии кальциево-фосфорного обмена.

Характерными признаками являются гипокалиемический алкалоз, сниженный показатель АРП, низкий или неопределяемый уровень АС.

Лечение детей заключается в коррекции гипокалиемии и АГ. С этой целью препаратами выбора являются антагонисты рецепторов АС (спиронолактон). Также рекомендуют ограничить в питании продукты, содержащие натрий (повышает ОЦК), а пациентам с нефрокальцинозом дополнительно назначают тиазидные мочегонные. При необходимости усиления гипотензивного эффекта к лечению добавляют тиазиды или амилорид.

Признаки болезни могут возникать также в случае чрезмерного употребления солодки (лакрицы) и карбеноксолона, которые подавляют фермент 11 β -ОН-ДГ-2.

Синдром Лидлла (псевдогиперальдостеронизм) является редкой патологией с аутосомно-доминантным наследованием, которая возникает вследствие мутации бета- и гамма-субъединиц амilorидчувствительного натриевого канала эпителия почечных канальцев. Это приводит к повышенной реабсорбции натрия и экскреции калия в дистальных почечных канальцах с последующей гипернатриемией и АГ. Избыточное выделение калия с мочой приводит к гипокалиемии и гипокалиемическому алкалозу, а гипернатриемия – к подавлению ренин-ангиотензин-альдостероновой оси и, как следствие, к снижению АС.

Манифестация заболевания отмечается в раннем детском возрасте, чаще – от 6 мес до 4-5 лет, в первые месяцы отмечают тяжелую дегидратацию, гипогликемию, с 2 лет – прогрессирует тяжелая АГ (систолическое АД может превышать 200 мм рт. ст., а диастолическое –

100 мм рт. ст.). Дети погибают от осложнений на фоне высокой АГ, если же доживают до 4-5 лет, то значительно отстают в психическом и физическом развитии. Поэтому заподозрить синдром Лидлла следует у ребенка с отставанием в физическом и психическом развитии на фоне тяжелой АГ, начавшейся в раннем детском возрасте.

При этой патологии АГ и гипокалиемия поддаются коррекции амилоридом и триамтереном, но не спиронолактоном.

Среди достаточно известных причин вторичного гиперальдостеронизма стоит отдельно упомянуть о повышенной зависимости от МК детей раннего возраста. В период младенчества и детства существует выраженная зависимость реабсорбции натрия от МК, максимальная – в период новорожденности, с постепенным ослаблением такой зависимости с возрастом. Это обусловлено низкой активностью в раннем возрасте реабсорбции натрия и воды в проксимальных канальцах, в результате чего увеличивается нагрузка натрия и воды на уровне дистальных почечных канальцев. Поскольку всасывание натрия и воды в дистальных канальцах опосредовано ренин-ангиотензин-альдостероновой системой, у новорожденных АРП в 10-20 раз выше, чем у взрослых, с постепенной нормализацией с возрастом. Таким образом, у новорожденных происходит относительное увеличение скорости секреции АС (>300 мкг/м²/сут против 50 мкг/м²/сут – у взрослых) и уровня АС в плазме (80 мкг/дл против 16 мкг/дл) [6].

На рисунке 6 представлен алгоритм дифференциальной диагностики АГ, сопровождающейся гипокалиемией.

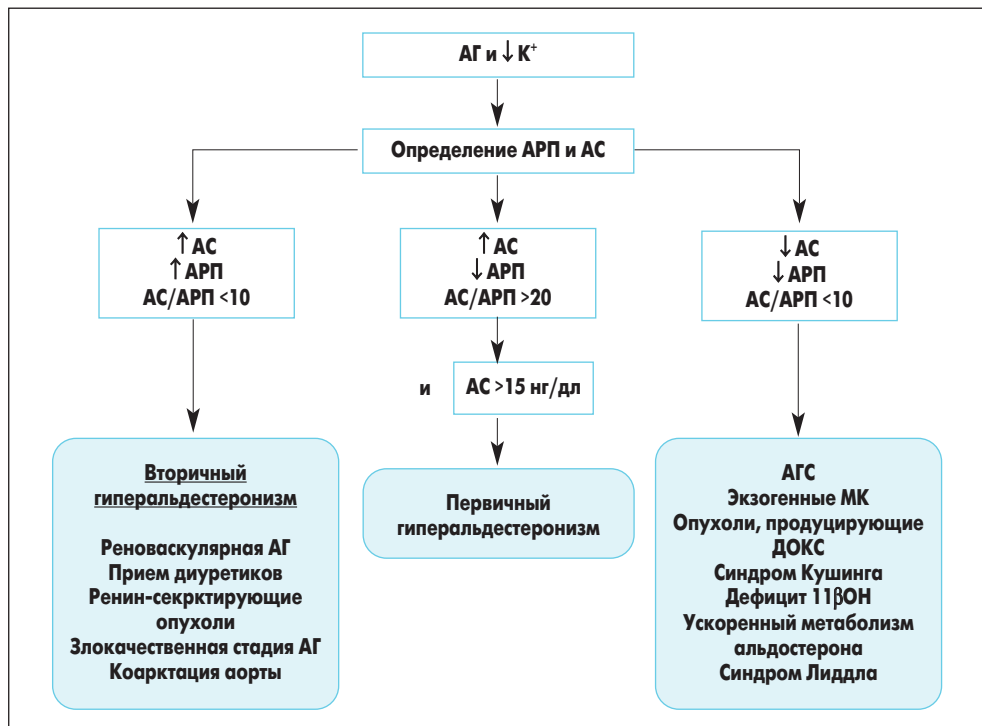


Рис. 6. Алгоритм дифференциальной диагностики АГ с гипокалиемией

Синдром Кушинга является патологией, при которой происходит избыточный синтез и секреция ГК в пучковой зоне коры надпочечников. Эта гиперсекреция может находиться под непосредственным контролем АКТГ (в случае гиперпродукции КРГ, АКТГ-продуцирующей аденомы гипофиза или АКТГ-эктопического синдрома (опухоли, секретирующие КРГ или АКТГ), либо быть АКТГ-независимой (если причиной болезни является опухоль надпочечника, продуцирующая ГК).

ГК, действуя через собственные рецепторы, непосредственно усиливают ответ гладких мышц сосудов на действие пресорных агентов, что приводит к повышению тонуса этих сосудов. Кроме того, чрезмерное количество кортизола связывается с рецепторами к МК с последующим повышением реабсорбции натрия, задержкой воды и увеличением внутрисосудистого объема. Эти изменения

гемодинамики влияют на периферическое сопротивление и сердечный выброс, которые в свою очередь влияют на АД. Поэтому для синдрома Кушинга характерна преимущественно диастолическая АГ.

Другими проявлениями синдрома Кушинга являются задержка роста и прибавка веса с характерным туловищным ожирением, задержка пубертата, акне, бордовые широкие стрии (проявления катаболизма белков кожи), может быть гирсутизм, расстройство поведения (вплоть до стероидного психоза), остеопения (рис. 7).

Феохромоцитома является причиной АГ у 1-2% детей. Избыточная секреция катехоламинов может продуцироваться опухолями из хромоаффинных клеток, из мозгового вещества надпочечников либо из симпатических ганглиев. Хотя пик заболеваемости приходится на возраст 30-40 лет, в 10-20% случаев патологию регистрируют у детей в возрасте 9-12 лет. В детском возрасте чаще встречаются вненадпочечниковые и двусторонние опухоли, а также феохромоцитома как компонент ряда синдромов (МЭН 2 типа), нейрофиброматоза типа 1 и синдрома фон Гиппеля-Линдау и др.

Характерными проявлениями феохромоцитомы являются симптомы избытка катехоламинов. У детей чаще всего регистрируют жалобы на АГ (отмечают у 70-90% детей, но у 20% на определенном этапе болезни может отсутствовать), потливость, нарушение зрения, тошноту, рвоту, потерю массы тела, полиурию и полидипсию, реже наблюдают такие симптомы, как головная боль, сердцебиение, тремор, бледность кожных покровов, беспокойство, мышечная слабость, боль в эпигастрии и грудной клетке.



Рис. 7. Больная М., 15 лет. Синдром Кушинга (аденома гипофиза)

сцинтиграфии с ¹³¹-метайодбензилгуанидином.

При обнаружении опухоли основным методом ее лечения является хирургическое удаление. Злокачественные феохромоцитомы требуют дополнительной терапии, в том числе химиотерапии и лучевой терапии. Учитывая высокую частоту наследственного происхождения феохромоцитомы, при ее обнаружении у одного из членов семьи необходимо тщательно обследовать и других.

Литература

1. Детские болезни / Ред. Баранов А.А. – М.: Гэотар-Мед, – 2002. – 880 с.
2. The Fourth Report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. national high blood pressure education program working group on high blood pressure in children and adolescents // Pediatrics. – 2004. – Vol. 114, №. 2. – P. 555-576.
3. Brady T.M., Feld L.G. Pediatric approach to hypertension // Semin Nephrol. – 2009. – №. 29. – P. 379-388.
4. Young W.F. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome // Clinical Endocrinology. – 2007. – Vol. 66, №. 5. – P. 607-618.
5. Endocrine causes of systemic hypertension in children and adolescents: a clinical review / Kamboj M., Gupta V., Torres A., Patel D.R. // Pediatric Health, Medicine and Therapeutics. – 2011. – №. 2. – P. 39-47.
6. Chrousos G.P. et al. Hyperaldosteronism // http://www.emedicine.com/ped/ (updated: Jan 3, 2012).
7. Funder J.W. The genetic basis of primary aldosteronism. Curr Hypertens Rep. Apr 2012; 14 (2): 120-4.

Дайджест

Лечение амиодарониндуцированного тиреотоксикоза второго типа: результаты рандомизированного клинического исследования

Амиодарониндуцированный тиреотоксикоз 2 типа является в большинстве случаев самостоятельно купируемым состоянием. Однако многие врачи отказываются от дальнейшего применения амиодарона у пациентов с данным состоянием.

В тех случаях, когда преднизолон не позволяет восстановить эутиреоидное состояние, что может быть обусловлено случаями комбинации амиодарониндуцированного тиреотоксикоза 1 и 2 типа, эффективным может оказаться применение перхлората. Данный препарат способен уменьшать цитотоксический эффект амиодарона на тиреоциты.

Целью исследования, проведенного голландскими учеными, было показать безопасность продолжения приема амиодарона у лиц с амиодарониндуцированным тиреотоксикозом 2 типа и оценить эффективность перхлората в монотерапии или в комбинации с преднизолоном у этой категории больных. Это рандомизированное многоцентровое исследование было проведено на базе 10 голландских клиник. Пациенты с амиодарониндуцированным тиреотоксикозом 2 типа были рандомизированы для получения преднизолона в дозе 30 мг/сут (группа А; n=12), перхлората натрия в дозе 500 мг 2 раза в день (группа В; n=14) или комбинации преднизолона и перхлората (группа С; n=10). Все участники исследования продолжали прием амиодарона, а также получали метимазол в дозе 30 мг/сут. Период наблюдения составил 2 года. Оценивали эффективность лечения, которое определялось как достижение уровня тиреотропного гормона $\geq 0,4$ мМЕ/л при условии продолжения приема амиодарона, и частоту рецидива тиреотоксикоза.

Инициальная терапия была эффективной у 100% пациентов группы А, в 71% больных группы В и у 100% участников группы С (p=0,03). Неэффективность лечения перхлоратом в 29% случаев в группе В потребовала назначения преднизолона, в результате чего у всех больных было достигнуто эутиреоидное состояние. Между группами не было замечено достоверных отличий ни по времени достижения целевого уровня тиреотропного гормона (8 нед (4-20), 14 нед (4-32) и 12 нед (4-28) в группах А, В и С соответственно), ни по времени достижения целевого уровня свободного тироксина ≤ 25 пкмоль/л (4 нед (4-20), 12 нед (4-20) и 8 нед (4-20) в группах А, В и С соответственно). Частота рецидива тиреотоксикоза составила в среднем 8,3%.

Таким образом, состояние эутиреоза у лиц с амиодарониндуцированным тиреотоксикозом может быть достигнуто без прекращения приема амиодарона у всех без исключения пациентов. Преднизолон остается препаратом первой линии в терапии амиодарониндуцированного тиреотоксикоза 2 типа, поскольку перхлорат в монотерапии или в комбинации с преднизолоном не позволяет достичь лучших результатов по сравнению с монотерапией преднизолоном.

Eskes S.A. et al., J Clin Endocrinol Metab. 2012 Feb; 97 (2): 499-506.

Снижает ли кофе риск развития СД 2 типа?

Влияние кофе на состояние здоровья людей всесторонне изучается уже много лет, однако данные относительно связи между регулярным употреблением кофе и риском развития СД 2 типа появились относительно недавно. А. Muley и соавт. провели систематический обзор литературы, посвященной данному вопросу.

В базе данных MEDLINE был выполнен поиск когортных исследований, в которых оценивали связь между уровнем потребления кофе и риском развития СД, за период с января 2001 г. по август 2011 г. Таких исследований было найдено 13 (47 387 участников и 9473 случая СД 2 типа). Было установлено, что регулярное употребление кофе ассоциируется с более низким риском развития СД 2 типа. Более того, лица, выпивавшие ежедневно 4-6 и более чашек кофе, имели более низкий риск развития СД 2 типа по сравнению с теми, кто выпивал только одну чашку в день. Также были отмечены преимущества употребления фильтрованного кофе по сравнению с приготовленным в джезве, а также декофеинизированного кофе над содержащим кофеин. Обратная корреляция между уровнем потребления кофе и риском развития СД была более выраженной в когорте лиц <60 лет по сравнению с людьми в возрасте >60 лет.

Однако несмотря на оптимистичные результаты этого обзора, повышение потребления кофе не может быть пока рекомендовано в качестве стратегии общественного здравоохранения. Необходимо проведение более детальных исследований по изучению эффективности регулярного употребления кофе, в частности его влияния на уровни постпрандиальной гликемии и чувствительность к инсулину.

A. Muley et al. Curr Diabetes Rev. 2012 Apr 12. Epub 2011 Nov 30.

Подготовила **Наталья Мищенко**