

УДК 616.12-008.331.1: 616.61-003.4-031.14]-053.2

А.В. Налетов, Л.Ф. Чалая, О.Н. Москалюк, Д.И. Масюта

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

ВТОРИЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У РЕБЕНКА С АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОЙ ПОЛИКИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Актуальность проблемы поликистозной болезни почек (ПБП) у детей обусловлена частым развитием у больного артериальной гипертензии, ранним исходом в хроническую почечную недостаточность (ХПН).

ПБП обусловлена мутацией генов, определяющих структуру почечных канальцев в их эмбриональном развитии; характеризуется образованием кист во всех отделах почек, прогрессирование которых ведет к склерозированию почечной ткани и развитию ХПН [1]. Полиоргано поражение и высокая частота осложнений, обусловленных ПБП, значительно ухудшают качество жизни пациентов и приводят к высокой смертности пациентов.

ПБП может быть отнесена к цилиопатиям, поскольку ее патогенез определяется первичными изменениями в цилиях эпителия почечных канальцев. Различают аутосомно-доминантную (АДПБП), аутосомно-рецессивную (АРПБП) и неуточненную поликистозную болезнь почек. Частота АДПБП составляет 1:400-1:1000, а АРПБП – 1:100000 новорожденных [2, 3].

АДПБП приводит к развитию ХПН в детском возрасте в 4,3% случаев, заканчиваясь формированием терминальной ХПН у подавляющего числа больных к возрасту 60 лет. 80% АДПБП связано с мутацией гена PKD1, кодирующего синтез мембранного гликопротеина и полицистинов 1 и 2 (PC1 и PC2), которые расположены в первичных цилиях эпителия канальцев и принимают участие во взаимоотношениях клетка-клетка, клетка-матрикс. Около 15% случаев АДПБП ассоциированы с мутацией гена PKD2, кодирующего протеин, взаимодействующий с PC1 и PC2. Сравнительно небольшое число случаев не связаны ни с одним из перечисленных генов. В настоящее время нет единого мнения о локализации этого третьего гена и он условно назван PKD3 [2].

АРПБП характеризуется исходом в ХПН на первом году жизни в 90% случаев, перинатальной смертностью в 30-50% случаев. АРПБП обусловлен мутацией гена PKHD1. Белковый про-

дукт гена PKHD1 – фиброцистин, находящийся в первичных цилиях и центросомах и участвующий в основных функциях PC1 и PC2. Гены PKD1, PKD2 и PKHD1 и их продукты представлены во внепочечных клеточных популяциях, что обуславливает системное поражение при ПБП [4].

Дефекты PC1, PC2 и фиброцистина в цилиях эпителия канальцев приводят к усиленной пролиферации и апоптозу эпителиоцитов, трансформации нормального реабсорбционного фенотипа клеток в секреторный. Данные процессы обуславливают накопление внутриканальцевой жидкости, формирование и прогрессирование размеров кист, увеличение объема почки, развитие нефросклероза. Происходит нарушение структуры органа в результате замещения участков паренхимы кистами различного размера. При АДПБП множественные круглые кисты разных размеров распределяются по всей паренхиме почки, быстро теряют связь с канальцем нефрона. При АРПБП кисты представляют собой расширение собирательных трубочек, меньшие в размерах, имеют вытянутую форму, сохраняют связь с нефроном.

Ремоделирование структуры почек происходит за счет разрастания волокнистой части экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани в результате дисбаланса соотношения матричных металлопротеиназ (MMPs) и тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMPs). В тканях почки MMPs представлены коллагеназами IV типа (MMP-2, MMP-3, MMP-9). Активность MMPs и экспрессия коллагена I типа при ПБП вызывает формирование новых и рост имеющихся кист. Изменения содержания MMP-9 отражают развитие эндотелиальной дисфункции [5].

Патогенез артериальной гипертензии (АГ) при ПБП очень сложен и обусловлен взаимодействием большого количества факторов. Основ-

ными моментами формирования АГ являются прогрессирующий рост почечных кист и развитие локальной внутрпочечной ишемии, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышение активности симпатической нервной системы, эндотелиальная дисфункция (повышенная секреция эндотелина 1, снижение уровня внутриклеточного кальция, нарушение активности NO-синтазы), повышение внутрипочечного и системного сопротивления, прогрессирование снижения функции почек [6, 7].

АГ является одним из самых ранних признаков АДПБП. В 50-70% случаев она развивается еще до начала снижения скорости клубочковой фильтрации и часто имеет неконтролируемый характер. В детском возрасте АГ выявляется у 20-35% пациентов. Суточный мониторинг свидетельствует о нарушении циркадного ритма артериального давления (АД). Нарушение суточного ритма по типу «non-dipper» (отсутствие снижения АД в ночное время) связано с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Поражение органов-мишеней при АДПБП более выражено, чем при гипертонической болезни. У пациентов с АДПБП и АГ имеет место увеличение индекса массы миокарда левого желудочка. Так, у детей с АДПБП значительное увеличение индекса массы миокарда левого желудочка имелось уже на стадии предгипертензии (75-90-й перцентиль). У пациентов с АДПБП и АГ имеет место увеличение толщины интима-медиа сонных артерий, что является фактором развития атеросклероза. У молодых пациентов с АДПБП увеличение толщины интима-медиа сонных артерий выявлено даже при нормальном АД. АГ является провоцирующим фактором разрыва аневризм сосудов головного мозга – одного из типичных экстракренальных проявлений АДПБП [8, 9].

Основой консервативного лечения ПБП является ренопротекция. У детей и подростков прошли клинические испытания метформин, антагонисты рецептора V2 вазопрессина, ингибиторы мультикиназы, аналоги соматостатина, статины, ингибиторы mTOR. При АГ препаратами выбора являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II. В терминальной стадии ХПН продлить жизнь пациенту могут перитонеальный диализ и трансплантация почек [10, 11].

Приводим собственное наблюдение клинического случая раннего проявления АГ у мальчика с АДПБП.

Мальчик С., 16 лет, поступил в кардиоревматологическое отделение ГБУ «Городская детская клиническая больница № 1 г. Донецка» для планового обследования.

Ребенок от II беременности, протекавшей с внутриутробной гипоксией и задержкой внутриутробного развития плода, I патологических родов (путем кесарева сечения). Растет и развивается соответственно возрасту. Перенес ОРВИ, бронхит, пневмонию. Наследственный анамнез: у отца – АДПБП, ренальная гипертензия, геморрагический инсульт в возрасте 45 лет вследствие разрыва аневризмы сосудов головного мозга, у матери – витилиго.

У ребенка в возрасте 3 лет при проведении ультразвукового исследования был диагностирован поликистоз почек. В возрасте 12 лет при обследовании ребенка по поводу жалоб на головную боль была выявлена АГ 140/80 mmHg и микроальбуминурия 97,8 мг в сутки. В терапию включен лозартан калия 50 мг в сутки. В возрасте 15 лет отмечено повышение микроальбуминурии до 151,2 мг в сутки, после чего проведена коррекция терапии – повышена доза лозартана калия до 100 мг в сутки. В указанной дозировке ребенок получал препарат до момента госпитализации.

При поступлении состояние ребенка удовлетворительное. Температура тела 36,6°C, ЧДД – 20 в минуту, ЧСС – 66 в минуту; АД – 122/66 mmHg, ИМТ – 20,2 кг/м². Ребенок нормостенического телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы обычного цвета, невусы Сэттона на спине. Слизистые оболочки розовые, чистые. S-образный сколиоз шейно-грудного отдела позвоночника, плоскостопие. В легких везикулярное дыхание. Границы относительной сердечной тупости возрастные. Тоны сердца ритмичные, короткий систолический шум на верхушке без зоны проведения. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул 1 раз в 2 дня, оформленный. Мочеиспускание не нарушено.

В общем анализе крови эритроциты – 4,99 Т/л, Hb – 148 г/л, лейкоциты – 5,8 Г/л, э. – 2 %, п. – 1 %, с. – 55 %, л. – 32 %, м. – 10 %, тромбоциты – 200 Г/л, Ht – 42,5 %, СОЭ – 3 мм/час.

Результаты общего анализа мочи: цвет – светло-желтый, кислотность – слабокислая, относительная плотность мочи – 1016, белок – нет, сахар – нет, эпителий плоский – 1-2 в поле зрения, лейкоциты – 2-3 в поле зрения., эритроциты – нет, цилиндры – нет, слизь – нет, бактерий – нет, соли – нет.

Выполнен анализ мочи по Зимницкому: дневной диурез – 1200 мл, ночной диурез – 700 мл, относительная плотность мочи – 1005-1012; анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты – 750, эритроциты – 500, цилиндры нет.

По данным биохимического анализа крови содержание глюкозы – 4,7 ммоль/л, общего бел-

ка – 69 г/л, билирубин общий – 15,7 мкмоль/л, в том числе прямой – 3,1 мкмоль/л, АСТ – 27 Е/л, АЛТ – 34 Е/л, мочевины 5,2 мкмоль/л, креатинин – 94,0 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации – 69 мл/мин., холестерин – 3,2 мкмоль/л. Макроэлементы крови: калий – 3,8 ммоль/л, натрий – 136 ммоль/л, фосфор – 1,1 ммоль/л.

Содержание микроальбумина в моче 135 мг в сутки. Анализ мочи на суточную протеинурию и глюкозу отрицательный.

По данным экскреторной урографии на 10 минуте и 30 минуте (стоя) почки расположены обычно, лоханки не расширены, чашечки нечеткие, раздвинуты, мочеточники расположены обычно, просвет их не изменен; в ортостатическом положении контрастирование обеих почек и мочеточников практически отсутствует; функция почек снижена.

При сонографии почек и мочевого пузыря почки расположены в типичном месте, размеры в пределах возрастной нормы; паренхима на большинстве визуализируемых участках без четкой кортико-медуллярной дифференцировки, гетерогенная, с неравномерным повышением эхогенности, в ней, преимущественно в пределах кортикальной зоны, отмечаются отдельные отграниченные анэхогенные образования неправильной округлой формы различного диаметра (до 21,5 мм в левой почке и до 12,6 мм в правой); эхокартина мочевого пузыря нормальная; область надпочечников без патологических изменений.

По данным мультисрезовой компьютерной томографии брюшной полости и забрюшинного пространства с предварительным пероральным контрастированием во всех сегментах почек определяются простые и коллоидные кисты (справа от 0,5 см до 1,5×1,2 см, слева от 0,5 см до 1,9×1,7 см).

ЭКГ: ритм синусовый, регулярный; ЧСС – 58-66 в минуту, PQ – 0,14", QRS – 0,07", QT – 0,38", вертикальное положение электрической оси сердца.

Эхокардиография: размеры камер сердца соответствуют площади поверхности тела, функция клапанов не нарушена, сократимость миокарда в норме.

Холтеровское мониторирование АД: Среднее значение АД составило днем – 112 и 65 mmHg, ночью – 95 и 50 mmHg. Средняя ЧСС днем – 70

в минуту, ночью – 52 в минуту. Степень снижения АД в ночные часы: САД (15,6%) – диппер; ДАД (23,3%) – гипердиппер. Максимальные значения АД днем 136 и 85 mmHg, ночью – 110 и 60 mmHg. Минимальные значения АД днем – 89 и 36 mmHg, ночью – 83 и 40 mmHg.

При рентгенографии шейного отдела позвоночника отмечен S-образный сколиоз шейно-грудного отдела, нестабильность шейных сегментов, спондилоартроз сочленений шейных сегментов.

Пациенту выполнена МРТ шейного отдела позвоночника и головного мозга. В результате исследования выявлен остеохондроз, спондилоартроз, спондилез шейного отдела позвоночника, протрузии межпозвоночных дисков C4-C5, C6-C7, а также расширение цистерн головного мозга и субарахноидальных пространств в лобных областях с обеих сторон, очаговых и объемных изменений в головном мозге на момент исследования не выявлено.

По результатам проведенных обследований установлен диагноз: «АДПБП, хроническая болезнь почек С2 А2, ренальная гипертензия; дисплазия соединительной ткани: S-образный сколиоз шейно-грудного отдела позвоночника, нестабильность шейных сегментов, спондилоартроз, остеохондроз, спондилез шейного отдела позвоночника, протрузии межпозвоночных дисков C4-C5, C6-C7, вертебро-базиллярная недостаточность, плоскостопие».

В отделении ребенок получал лечение: лозартан калия 50 мг 2 раза в сутки. Показатели АД были стабильными на значениях 120/70-110/60 mmHg.

Выводы

АДПБП – редкая в детском возрасте наследственная нефропатия. Особенностью данного случая является доказанный наследственный характер заболевания (у отца ребенка АДПБП), раннее выявление патологии (возрасте 3-х лет), раннее ее проявление (в возрасте 12 лет) в виде ренальной гипертензии, наличие у пациента дисплазии соединительной ткани. Применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лозартана калия является активной фармакотерапией артериальной гипертензии и ренопротекции у данного пациента.

А.В. Налетов, Л.Ф. Чалая, О.Н. Москалюк, Д.И. Масюта

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

ВТОРИЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У РЕБЕНКА С АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОЙ ПОЛИКИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Актуальность проблемы поликистозной болезни почек у детей обусловлена частым развитием артериальной гипертензии и связанных с этим осложнений, ранним исходом в хроническую почечную недостаточность. В статье представлен клинический случай пациента, находившегося на лечении в нашей клинике по поводу аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек. Особенностью данного случая является доказанный наследственный характер заболе-

вания, раннее проявление патологии в виде ренальной гипертензии. Применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лозартана калия является активной фармакотерапией артериальной гипертензии и ренопротекции у данного пациента.

Ключевые слова: дети, аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек, артериальная гипертензия.

A.V. Nalyotov, L.F. Chalaya, O.N. Moskaljuk, D.I. Masyuta

FSBEI HE «M. Gorky Donetsk State Medical University» MOH Russia, Donetsk

SECONDARY ARTERIAL HIPERTENSION IN A CHILD WITH AUTOSOMAL-DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEAS: CLINICAL CASE

The relevance of the problem of autosomal-dominant polycystic kidney disease in childhood is due to age-related features of the formation of renal cysts and clinical manifestations, the frequent development of arterial hypertension syndrome and complications, and the outcome in chronic renal failure. The article presents a clinical case of a patient who was treated in our clinic for autosomal dominant polycystic kidney disease. The peculiarity of this case is the proven hereditary nature of the

disease, the presence of connective tissue dysplasia in the patient, the early manifestation of pathology in the form of renal hypertension. The use of the angiotensin-converting enzyme inhibitor losartan potassium is an active pharmacotherapy for arterial hypertension and renoprotection in this patient.

Key words: children, autosomal-dominant polycystic kidney disease, arterial hypertension.

ЛИТЕРАТУРА

- Игнатова М. С., Длин В. В. Роль генетики в развитии детской нефрологии. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015; 60 (3): 6-9.
- Андреева Э. А., Савенкова Н. Д. Кистозные болезни почек у детей (обзор литературы). Нефрология. 2012; 16 (2): 34-47.
- Sweeney Jr W. E., Avner E. D. Diagnosis and management of childhood polycystic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2011; 29: 675-692.
- Mallawaarachchi A.C., Furlong T.J., Shine J., Harris P.C., Cowley M.J. Population data improves variant interpretation in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Genet Med.* 2019; 21 (6): 1425-1434. doi: 10.1038/s41436-018-0324-x
- Крутова А. С., Лучанинова В. Н., Семешина О. В. и др. Роль матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в физиопатологических процессах у детей с заболеваниями почек. Тихоокеанский медицинский журнал. 2020; 1: 11-15.
- Sans-Ather L., Tarra R. Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Clin. Kidney J.* 2013; 6: 457-463.
- Папиз С.В. Артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые осложнения при аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2013; 6: 19-24.
- Арутюнян С. С., Савенкова Н. Д. Характеристика почечных и внепочечных проявлений аутосомно-доминантного поликистоза почек у детей. Нефрология. 2013; 17 (3): 60-67.

REFERENCES

- Ignatova M. S., Dlin V. V. Rol' genetiki v razvitii detskoj nefrologii. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii.* 2015; 60 (3): 6-9 (in Russian).
- Andreeva E. A., Savenkova N. D. Kistoznye bolezni pochek u detei (obzor literatury). *Nefrologiya.* 2012; 16 (2): 34-47 (in Russian).
- Sweeney Jr W. E., Avner E. D. Diagnosis and management of childhood polycystic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2011; 29: 675-692.
- Mallawaarachchi A.C., Furlong T.J., Shine J., Harris P.C., Cowley M.J. Population data improves variant interpretation in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Genet Med.* 2019; 21 (6): 1425-1434. doi: 10.1038/s41436-018-0324-x
- Krutova A. S., Luchaninova V. N., Semeshina O. V. i dr. Rol' matrichnykh metalloproteinaz i ikh ingibitorov v fiziopatologicheskikh protsessakh u detei s zabolevaniyami pochek. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal.* 2020; 1: 11-15 (in Russian).
- Sans-Ather L., Tarra R. Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Clin. Kidney J.* 2013; 6: 457-463.
- Papizh S.V. Arterial'naya gipertenziya, serdechno-sosudistye oslozheneniya pri autosomno-dominantnoi polikistoznoi bolezni pochek. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii,* 2013; 6: 19-24 (in Russian).
- Arutyunyan S. S., Savenkova N. D. Kharakteristika pochechnykh i vnepochechnykh proyavlenii autosomno-dominantnogo polikistoza pochek u detei. *Nefrologiya.* 2013; 17 (3): 60-67 (in Russian).

9. Chebib F. T., Hogan M. C. Extrarenal manifestation of autosomal dominant polycystic kidney disease. Springer. New York. 2018: 171-195.
10. Хроническая болезнь почек. Клинические рекомендации. 2021. 233.
11. Андреева Э., Савенкова Н. Д. Лечение аутосомно-рецессивного и аутосомно-доминантного поликистоза почек. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019; 64 (2): 22-29.
9. Chebib F. T., Hogan M. C. Ekstrarenal manifestation of autosomal dominant polycystic kidney disease. Springer. New York. 2018: 171-195.
10. Khronicheskaya bolezn' pochek. Klinicheskie rekomendatsii. 2021. 233 (in Russian).
11. Andreeva E., Savenkova N. D. Lechenie autosomno-recessivnogo i autosomno-dominantnogo polikistoza pochek. Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii. 2019; 64 (2): 22-29 (in Russian).