УДК [616.612 – 06:616.152.11]–053.2–056.7

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ПСЕВДОГІПОАЛЬДОСТЕРОНІЗМУ

***О.І. Сміян**, д–р мед. наук, професор;*
***О.К. Романюк,** канд. мед. наук, доцент;*
***Т.П. Бинда,** канд. мед. наук, доцент;*
***П.І. Січненко,** канд. мед. наук, доцент;*
***В.А. Горбась,** канд. мед. наук, асистент;*
***В.П. Сай*,** заступник головного лікаря*
Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми;
**КЗ «Сумська міська дитяча клінічна лікарня», м. Суми*

Стаття присвячена вивченню клінічних особливостей псевдогіпоальдостеронізму. Висвітлені дані про класифікацію, патогенетичні механізми, поширеність синдрому, розглянутий типовий клінічний випадок.

***Ключові слова:** клінічні особливості, псевдо-гіпоальдостеронізм.*

Статья посвящена изучению клинических особенностей псевдогипоальдостеронизма. Приведены данные о классификации, патогенетических механизмах, распространенности синдрома, рассмотрен типичный клинический случай.

***Ключевые слова:** клинические особенности, псевдогипоальдостеронизм.*

ВСТУП

Псевдогіпоальдостеронізм (нирковий сольовий діабет, рецепторний гіпоальдостеронізм, природжений ренальний солевтрачаючий синдром, псевдогіпоадренокортицизм) належить до гетерогенної групи порушень електролітного обміну і характеризується особливим станом ниркових канальців, який зумовлений недостатньою чутливістю епітелію канальців до альдостерону, що призводить до зниження реабсорбції натрію, розвитком гіпонатріємії, метаболічного ацидозу IV типу з гіперкаліємією, поліурією, полідипсією та відставанням дитини у фізичному розвитку.

Проблема псевдогіпоальдостеронізму у науковій медичній літературі висвітлена недостатньо. Трапляються окремі публікації стосовно етіології та патогенезу. Питання лікування цієї хвороби залишаються відкритими. У зв'язку з цим перед нами була поставлена

Мета – проаналізувати літературні дані та ознайомити лікарів з отриманим власним досвідом з приводу особливостей клінічного перебігу, діагностики та лікування псевдогіпоальдостеронізму.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Використані літературні джерела, матеріали історії захворювання, клінічного огляду, обстеження хворого з псевдогіпоальдостеронізмом.

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Патологія належить до спадкових захворювань і трапляється дуже рідко, що й зумовлює складність своєчасної діагностики, а відповідно, раннього та ефективного лікування. Поширеність хвороби не вивчена. У літературі описано лише 70 випадків, які відносять до ренальної форми [1]. Уперше захворювання було описане як первинний псевдогіпоальдостеронізм у 1958 році [2] і лише пізніше були виділені два його типи – псевдогіпоальдостеронізм I та II типів. Лише недавно псевдогіпоальдостеронізм I типу був визнаний як гетерогенний синдром, який включає дві клінічно різних форми: ниркову та системну (MTOD – Multiple target organ defect type I). Гіперкаліємія раннього дитинства є варіантом ниркової форми псевдогіпоальдостеронізму I типу, або синдромом Cheek і Perry, і представлена в

літературі як найбільш поширена форма хвороби малюкового віку [2,3]. Захворювання спостерігається у дівчаток та хлопчиків з однаковою частотою. Ренальний псевдогіпоальдостеронізм I типу виникає, вірогідніше за все, через порушення дозрівання рецепторів альдостерону, що знижує їх кількість та функціональну активність. Цей процес асоціюється з мутацією гена людського мінералокортикоїдного рецептора (MLR), що передається за спадковістю або виникає спорадично. Перші виражені симптоми захворювання проявляються відразу після народження або у перші два тижні життя, і лише іноді хвороба проходить безсимптомно. У дітей можуть спостерігатися апатія, втрата ваги, блювання, зневоднення аж до шоку та розвитку коматозного стану. При неадекватній терапії діти значно втрачають у масі тіла, знижуються загальний об'єм крові та кров'яний тиск. Картина хвороби нагадує справжній гіпоальдостеронізм. Відмова від харчування та затримка фізичного розвитку можуть бути єдиними ознаками захворювання. При обстеженні таких хворих виявляють гіпонатріємію у зв'язку із зниженою реабсорбцією натрію, гіперкаліємію, метаболічний ацидоз на фоні збереженої функції надниркових залоз, підвищеного рівня альдостерону та реніну. Іноді спостерігаються нефрокальциноз та гіперкальціурія. Таке явище, як гіпонатріємія, як правило, не виявляється через згущення крові [4].

Системна форма (MTOD – Multiple target organ defect type I) – це варіант, коли інші органи (потові та слинні залози, товста кишка та ін.) втягнуті у процес. У літературі описано лише декілька випадків цієї форми хвороби. При цьому варіанті захворювання через мутації йде порушення транспорту іонів натрію в органах, які містять епітеліальний натрієвий канал. Усе це призводить до порушення балансу іонів натрію та позаклітинної рідини. Клінічна картина хвороби подібна до ренального варіанта патології, але симптоми більш виразні. Маніфестація може проявитися респіраторними розладами і часто розвивається у період новонародженості, коли найбільш часто виникають летальні наслідки, або в малюковому віці. У зв'язку з підвищеною концентрацією солі у слизовій оболонці органів дихання виникає ризик інфікування та втягнення у патологічний процес нижніх дихальних шляхів. Перебіг хвороби нагадує патологію легень з фіброзно–кістозними трасформаціями. У дітей можуть бути випадки задишки, ціанозу, лихоманки, в легенях прослуховуються хрипи. Лабораторна діагностика цієї форми хвороби подібна до ренальної, але при цьому варіанті сіль може втрачатися через підвищену концентрацію її в поті, слині та інших видільних секретах і рідинах [5].

Псевдогіпоальдостеронізм II типу (в літературі відомий як синдром Гордона) – це ренальна тубулопатія, яка характеризується гіпертонією та гіперкаліємією, метаболічним ацидозом на фоні зниженого рівня реніну та альдостерону. Захворювання трапляється надзвичайно рідко і проявляється у старших дітей або у дорослих, коли виявляється тенденція до підвищеного кров'яного тиску. Вперше цей варіант хвороби був описаний у 1964 р. вченими Paver і Pauline, у той час коли Гордон офіційно зареєстрував повідомлення про це захворювання з ознаками м'язової слабості та періодичних паралічів у 1970 р. [6]. Серед тяжких наслідків псевдогіпоальдостеронізму слід виділити смерть в результаті серцевої аритмії через значну гіперкаліємію, нефрокальциноз та нефролітіаз.

За патогенезом також виділяють первинний та вторинний псевдогіпоальдостеронізм. Первинний спадкується за аутосомно–рецесивним типом, вторинний розвивається при деяких ниркових захворюваннях – пієлонефриті, полікістозі нирок та ін. При первинному псевдогіпоальдостеронізмі морфологічних змін у нирковій тканині не виявляють. Клінічні прояви первинного псевдогіпоальдостеронізму зумовлені рефрактерністю дистальних канальців до альдостерону. Симптоми хвороби можуть відрізнятися навіть серед членів однієї родини з однаковим генним дефектом. Серйозні ознаки захворювання (анорексія, блювання та ін.) можуть виникати відразу після народження, у перші два тижні

життя або проходити зовсім без симптомів. Вторинний псевдогіпоальдостеронізм може виникнути у будь-якому віці на фоні різної патології.

На сьогоднішній день у науковій літературі [7] остаточна класифікація псевдогіпоальдостеронізму виглядає таким чином:

1. Первинний псевдогіпоальдостеронізм:
   1.1. Першого типу:
   - ренальна форма;
   - системна форма;
   - гіперкаліємія раннього дитинства.

   1.2. Другого типу:
   - синдром Гордона;
   - підлітковий гіперкаліємічний синдром;

2. Вторинний псевдогіпоальдостеронізм.

Серед основних принципів терапії псевдогіпоальдостеронізму потрібно виділити наступні моменти. Рекомендовано підвищене введення NaCl та рідини. Доза солі може досягати 3 г на добу і залежить від втрати натрію із сечею. Додаткове введення солі у малюковому періоді може повністю коригувати гіпонатріємію та гіперкаліємію. Через 2 — 4 роки потреба у додатковому вживанні натрію хлориду зникає, фізичний розвиток дітей покращується. При харчуванні хворих потрібно звернути увагу на виключення продуктів, які містять калій (0,6mEg/kg/d) та підвищений рівень натрію (10–15mEg/kg/d). Пацієнтам з вираженою гіповолемією та шоком призначається інфузійна терапія з використанням ізотонічного розчину з розрахунком 20 мл на 1 кг ваги. Високий рівень калію потребує призначення внутрішньовенного введення 10% розчину глюконату кальцію (0,5–1,0 мл на кг), розчину глюкози з інсуліном. Медикаментозні препарати рекомендовано призначати з урахуванням типу псевдогіпоальдостеронізму. Дезоксикортикостерону ацетат, дезоксикортикостерону триметилацетат, фторгідрокортизону ацетат неефективні при псевдогіпоальдостеронізмі.

Як клінічний приклад, наводимо випадок спостереження хлопчика Г., 8 місяців.

З анамнезу відомо, що дитина народилася від другої вагітності, яка проходила нормально, других фізіологічних пологів. Дитина народилася в терміні гестації 39–40 тижнів, з масою тіла 3600 г, довжиною – 51 см, з оцінкою за шкалою Apgar 8–9 балів. У першу добу виявлено підвищення рівня калію до 7,1 ммоль/л (контроль проводився у зв'язку із втратою першої дитини у сім'ї на фоні стабільно високого рівня калію). На першому місяці життя дитина консультована в Центрі метаболічних захворювань м. Києва. Проведено тандемну мас-спектрометрію (ТМС – метод, за допомогою якого можна кількісно оцінити 3000 метаболічних маркерів різних груп порушень одночасно і дати характеристику класам речовин, та їх молекулярну масу, що дозволяє виявити та підтвердити значну кількість порушень обміну речовин) в лабораторії молекулярної генетики РАМН м. Москви: патології не виявлено.

Впродовж перших місяців життя стан дитини порушений був мало. Проте хлопчик погано набирав масу тіла. З шостого по восьмий місяць життя прибавка у масі тіла було відсутнє. З урахуванням стабільно підвищеного рівня калію (7,09–7,11–6,21) при неодноразовому контролі дитина госпіталізована для верифікації діагнозу, визначення тактики лікування.

Стан дитини середньої тяжкості. Спонтанна рухова активність знижена. Крик неголосний, не модульований. Самостійно не перевертається, голову тримає нетривалий час, велике тім'ячко 2 х 2,5 см, на рівні кісток черепа, не напружене при пальпації. Емоції слабо виражені, не посміхається, не агукає. Дефіцит маси тіла – 24%. Підшкірно–жировий шар витончений на тулубі, частково на кінцівках. Шкірні покриви чисті, бліді, сухі на дотик. Слизова оболонка щік, м'якого піднебіння, мигдаликів рожева, чиста. Тургор тканин та еластичність знижені. Зубів немає. У легенях - пуерильне дихання. Границі серця не змінені. Тони серця помірно

приглушені, короткий систолічний шум у I та V точках, без зони проведення. Живіт при пальпації м'який, доступний для глибокої пальпації. Печінка нижча від реберної дуги на 2,5 см, селезінка не пальпується. Випорожнення – 3-4 рази на добу, сечовипускання не порушене. Розведення кульшових суглобів не обмежене.

Аналіз крові: еритроцити – 2,8 Т/л, гемоглобін – 78 г/л, к.п. – 0,8, тромбоцити – 430 Г/л, лейкоцити – 8,3 Г/л, е – 8, п – 1, с – 17, л – 58, м – 14, ретикулоцити – 13, ШОЕ – 18 мм/год. Аналіз сечі без особливостей. Загальний білок – 73 г/л, глюкоза – 4,8 ммоль/л, загальний білірубін – 13,0 мкмоль/л, прямий – 0,9 мкмоль/л, АЛТ – 0,58 ммоль/(год·л), АСТ – 0,52 ммоль/(год·л), лужна фосфатаза – 171, креатинін – 30 мкмоль/л, сечовина – 2,9 ммоль/л, кальцій загальний – 2,5 ммоль/л, залізо сироватки крові – 6,4 мкмоль/л. Електроліти: K^+ – 8,4-5,0 ммоль/л, Na^+ – 125-142 ммоль/л, Cl – 98-100 ммоль/л, Mg – 0,96 ммоль/л. Лактат – 0,9 ммоль/л, аміак – 47,9 – норма, ТМС – патології не виявлено. Ренін – >500 нг/мл (норма до 46); альдостерон – 2571,4 пг/мл (норма до 1110); кортизон – 97,8 нг/мл (норма 24-240); 17 ОПГ – 2,14 нг/мл (норма); ТТГ – 2,77 мкОД/мл (норма 0,7-6,4); T_4 - 1,27 нг/л (норма – 0,8–2,0). Кислотно-основний склад крові: PO_2 – 22,7 мм/Hg; PCO_2 – 31,6 мм/Hg; BE – 3,8 ммоль/л. Антитіла IgG та M до хламідій, цитомегаловірусу, токсоплазми не виявлені. Копрограма: нейтральний жир у незначній кількості.

Консультований фахівцями, які зробили такі висновки:

– генетик: враховуючи високі цифри альдостерону та реніну у дитини має місце псевдогіпоальдостеронізм I типу;
– ендокринолог: первинної ендокринної патології не виявлено;
– невролог: дисметаболічна енцефалопатія, синдром рухових порушень;
– окуліст: оптичні середовища прозорі, очне дно без патології;
– нефролог: псевдогіпоальдостеронізм .

Результат ультразвукової діагностики органів черевної порожнини: печінка збільшена, жовчний міхур, підшлункова залоза, нирки, надниркові залози без ехоструктурних змін. Обстеження тимуса: вилочкова залоза 6г, однорідна. Нейросонограма– патології не виявлено. Фіброгастродуоденоскопічне обстеження – патології не виявлено. Електрокардіограма – переважають біопотенціали правого шлуночка. За результатами ЕХОКГ – порожнини серця не збільшені, стінки не потовщені, ФВ 68 % – скоротливість міокарда збережена, відкритий овальний отвір Ø 4 мм.

З урахуванням виявлених високих рівнів альдостерону, реніну, що в поєднанні з гіперкаліємією, гіпонатріємією та помірною гіпермагніємією, а також метаболічним ацидозом, при нормальних рівнях кортизолу, 17 ОПГ, клубочкової фільтрації дитині поставлений діагноз псевдогіпоальдостеронізму I типу, аутосомно-рецесивний тип спадкування, форма MTOD (multiple target organ defect). Дефіцитна анемія змішаного генезу.

Дитина отримувала терапію з призначенням ріабалу, триметаболу, цитратаргеніну, тіотриазоліну, креону, кальцію глюконату, фолієвої кислоти, додатково перорально гіпертонічного розчину хлориду натрію. Проводилася інфузійна терапія із застосуванням фуросеміду, кальцію для зниження рівня калію, що давало нестабільний ефект. У Центрі метаболічних порушень при національній дитячій спеціалізованій клініці «ОХМАТДЕТ» консиліумом батькам запропоновано застосування препарату іонно–обмінної смоли виробництва фірми «Sanofi –Adventis» (Франція). Середньотерапевтична доза препарату дала можливість отримати стійку нормалізацію рівнів калію та натрію. У дитини покращав апетит, вона почала прибавляти у масі тіла (за наступні 4 тижні маса збільшилася на 700 г). На даний час дитина отримує лікування в амбулаторних умовах під спостереженням дільничного педіатра, невролога, спеціалістів метаболічного центру з постійним контролем рівнів калію, натрію, трансаміназ.

ВИСНОВКИ

1. Псевдогіпоальдостеронізм є мало поширеною патологією дитячого віку.
2. Відсутні специфічні, патогномічні ознаки захворювання. В'ялість, відмова від їжі, затримка фізичного розвитку можуть бути єдиними проявами хвороби. Діагностика синдрому потребує комплексної оцінки клінічних, біохімічних показників.
3. Своєчасна діагностика та лікування дозволяють оптимізувати життя дитини, а в деяких випадках уникнути летального кінця.

Перспективним є подальше вивчення атипового перебігу псевдогіпоальдостеронізму з метою удосконалення алгоритму діагностичного пошуку.

SUMMARY

CLINICAL CASE OF PSEUDOHYPOALDOSTERONISM

O.I. Smiyan, O.K. Romanjuk, T.P. Binda, P.I. Sichnenko,V.A. Gorbas, *V.P. Saj
Medical Institute of Sumy State University, Sumy;
**Children's hospital in Sumy*

The article considers the study of clinical features of pseudohypoaldosteronism. Data about pathogenetic mechanism are cited, typical clinical case is described.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Kahle K.T. WNK4 regulates the balance between renal NaCl reabsorption and K+ secretion / K.T. Kahle, F.H. Wilson, Q. Leng // Nat. Genet. – 2003. – 35(4). – P. 372–376.
2. Cheek D.B. A salt wasting syndrome in infancy / D.B. Cheek, J.W. Perry // Arch. Dis. Child. – 1958. – 33(169). – P. 252–256.
3. Landau D. Potassium handling in health and disease: lessons from inherited tubulopathies /D. Landau // Pediatr. Endocrinol. – 2004. – Vol. 2.– P. 203–208.
4. Geller D.S. Autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type 1: mechanisms, evidence for neonatal lethality, and phenotypic expression in adults / D.S. Geller, J. Zhang, M.C. Zennaro // J. Am. Soc. Nephrol.– 2006. – Vol. 17. –P. 1429–1436.
5. Oberfield S.E. Pseudohypoaldosteronism: multiple target organ unresponsiveness to mineralocorticoid hormones / S.E. Oberfield, L.S. Levine, R.M. Carey // J. Clin. Endocrinol. Metab.– 1979. – 48(2).– P. 228–234.
6. Gordon R.D. Hypertension and severe hyperkalaemia associated with suppression of renin and aldosterone and completely reversed by dietary sodium restriction / R.D. Gordon, R.A. Geddes, C.G. Pawsey, M.W. O'Halloran // Australas Ann. Med. – 1970. – №19(4). – P. 287-294.
7. Adachi M. Increased Na reabsorption via the Na–Cl cotransporter in autosomal recessive pseudohypoaldosteronism / M. Adachi, Y. Asakura, K. Muroya, T. Tajima, K. Fujieda, E. Kuribayashi // Clin. Exp. Nephrol. – 2010. – Vol. 8.– P.13–18.

Надійшла до редакції 27 травня 2010 р.