

Инсипидарный синдром у детей и подростков

В. В. Смирнов, Л. И. Бикбаева

Часть 2. *Начало статьи читайте в № 6, 2019 г.*

Гамартома

Одна из часто выявляемых опухолевых образований ЦНС у детей (как мальчиков, так и девочек) с истинным преждевременным половым развитием (ППР) до 3 лет жизни. Гамартома гипоталамуса — это доброкачественная опухоль, состоящая из скопления дифференцированных нервных клеток, образованных в период эмбриогенеза. По существу она является следствием порока развития нервной ткани [17].

Ведущим синдромом гипоталамических гамартом является ППР, это связано с тем, что нейросекреторные клетки гамартом выделяют гонадотропин-рилизинг-гормон, который стимулирует образование в гипофизе лютеинизирующего гормона с последующей избыточной продукцией в гонадах стероидных гормонов. Супрагипоталамический тип локализации гамартом может вызывать синдром несахарного диабета.

Из неврологической симптоматики могут отмечаться малые эпилептические приступы в виде насильственного смеха, снижение памяти, агрессивность. Также гамартотомы могут сочетаться с врожденными аномалиями сердца, костными дисплазиями, полидактилией.

Глиомы

Большинство опухолей хиазмы и гипоталамуса у детей — это низкодифференцированные глиомы. Они могут распространяться по ходу оптического тракта и сопровождаться клиникой ППР. В большинстве случаев глиомы медленно растут и представляют собой доброкачественные опухоли. Крупные опухоли хиазмы и дна III желудочка могут сопровождаться клиникой несахарного диабета, соматотропной недостаточностью, общемозговыми явлениями.

Герминомы

Герминомы характеризуются первичным поражением супраселлярной базальной гипоталамической области, в связи с чем довольно часто сочетаются с ЦНД. Опухоль содержится в глубинных структурах мозга и обычно имеет доброкачественный характер. При этом герминомы могут иметь очень маленький размер и при визуализации на МРТ не определяться в течение нескольких лет от начала симптомов ЦНД. В далеко зашедших случаях герминома головного мозга может проявляться сочетанием клинических признаков гидроцефалии с нарушениями зрения, расстройствами психоэмоциональной сферы и/или различными нейроэндокринными синдромами.

Ранняя диагностика герминомы возможна по определению в крови продуктов ее секреции альфа-фетопротеина (АФП) и бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека (бета-ХГЧ), причем последний может вызывать ППР у мальчиков.

Пинеалома

Аденома гипофиза (пинеалома) — редкая доброкачественная опухоль головного мозга. Чаще встречается в детском возрасте, преимущественно у мальчиков. Для нее характерен медленный рост в виде отграниченного узла. Инфильтрирует в задние отделы III желудочка и область четверохолмия.

Симптомы опухоли разнообразны, они зависят от возраста и места ее расположения. Одним из типичных признаков пинеаломы является раннее половое созревание у детей в результате влияния на ингибирующую функцию гипоталамуса, что сопровождается секрецией бета-ХГЧ и преждевременным созреванием клеток Лейдига в тестикулах.

Наиболее частыми симптомами этого заболевания являются головные боли, тошнота, рвота, сонливость, похудание или нарастание массы тела. Кроме того, могут встречаться очаговые неврологические проявления. Сдавление ядер гипоталамуса опухолью может вызывать синдром несахарного диабета. В целях диагностики исследуют кровь на уровень бета-ХГЧ и АФП, так как эти вещества синтезируются при опухолях шишковидного тела [17].

Гистиоцитоз

Группа заболеваний, в основе которых лежит иммунопатологический процесс, вызывающий очаговую или диссеминированную пролиферацию гистиоцитов [18].

У детей раннего возраста — это болезнь Леттерера–Зиве. Развивается остро, сопровождается лихорадкой,

кожными высыпаниями (папулы в области грудины, позвоночника с желтоватыми корочками, геморрагии, мокнутие, себорея), гепатоспленомегалией, генерализованным увеличением лимфатических узлов, отитами, мастоидитами, экзофтальмом, поражением легких (интерстициальная пневмония) и плоских костей.

Болезнь Хенда–Шюллера–Крисчена

Болезнь Хенда–Шюллера–Крисчена также относится к гистиоцитозам и поражает детей любого возраста. Протекает обычно подостро. Клиническая картина схожа с болезнью Леттерера–Зиве. Больные отстают в физическом развитии. На коже наблюдается петехиальная сыпь. Также для заболевания характерны дефекты костей черепа и таза, ЦНД.

В анализе периферической крови типичен лейкоцитоз, эозинофилия, увеличение количества ретикулярных и плазматических клеток, повышение СОЭ. О нарушении липидного обмена свидетельствует гиперхолестеринемия и гиперлипопротеинемия.

Лимфоцитарный гипопизит

Лимфоцитарный гипопизит — это аутоиммунное воспалительное заболевание гипопиза. Существуют две формы данного заболевания.

Первая — лимфоцитарный аденогипопизит (ЛАГ), который чаще встречается во время беременности и в послеродовом периоде. Одним из возможных объяснений патологии является увеличение гипопизарного кровотока вследствие гиперплазии и гипертрофии клеток, продуцирующих лактоотропный гормон, в результате гипопиз становится более подверженным действию иммунной системы. В результате гипертрофии аденоцитов возможно развитие дефектов полей зрения и снижение продукции других гормонов передней доли гипопиза. Воспалительный процесс может затрагивать заднюю долю гипопиза с развитием ЦНД.

Вторая форма — лимфоцитарный инфундибуло-нейрогипопизит (ЛИНГ), который избирательно поражает заднюю долю гипопиза и стебель гипопиза. В результате развития аутоиммунного идиопатического процесса образуется иммуноглобулин G4 (IgG4), который вызывает гранулематозное воспаление, атрофию и некроз с фиброзом в этом отделе мозга. Кроме того, выработку иммуноглобулинов могут стимулировать химиотерапевтические препараты (ипилимумаб и др.). Часто ЛИНГ встречается в сочетании с другими аутоиммунными заболеваниями (тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса, системная красная волчанка и болезнь Бехчета) [19].

При ЛИНГ нет дефицита гормонов, так как окситоцин и вазопрессин не вырабатываются в заднем отделе гипопиза, нарушаются процессы их транспорта и хранения. В результате формируется типичная картина ЦНД.

Посттравматический несахарный диабет

Посттравматический несахарный диабет обычно диагностируется в первые дни после повреждения. ЦНД вследствие черепно-мозговой травмы или оперативного вмешательства на гипоталамо-гипопизарной области может иметь некоторые особенности, а именно так называемый «трехфазный ответ». Он характеризуется фазой полиурии-полидипсии, через несколько дней переходящей в более продолжительную (около недели) фазу антидиуреза. Последняя фаза может заканчиваться выздоровлением или развитием перманентного ЦНД.

Эти изменения связаны с отеком или повреждением нейрогипопиза с последующим нерегулируемым выбросом АДГ из депо.

Острый послеоперационный ЦНД наблюдается у менее чем 30% пациентов и в более чем половине случаев имеет транзиторный характер [20]. Симптомы послеоперационного ЦНД могут быть замаскированы сопутствующей надпочечниковой недостаточностью. При дефиците кортизола вода задерживается в организме. Глюкокортикоидные препараты в этой ситуации увеличивают диурез.

Нейроинфекции

Нейроинфекции, поражающие основание и оболочки мозга (менингококковые, криптококковые, токсоплазмоз, цитомегаловирусные и др.), могут быть причиной ЦНД, часто транзиторного. Исходом вирусных энцефалитов может стать парциальный или тотальный гипопитуитаризм в сочетании с ЦНД неодинаковой выраженности.

Идиопатическая форма ЦНД

Об идиопатической форме ЦНД говорят в тех случаях, когда не удастся установить причину заболевания, а современные диагностические методы не позволяют выявить признаков поражения гипоталамо-гипопизарной оси. Наличие этой формы как самостоятельной вызывает сомнения. Длительное наблюдение дает возможность у части больных диагностировать опухолевый процесс ЦНС. В связи с этим больные с идиопатической формой несахарного диабета нуждаются в динамическом обследовании с привлечением компьютерной и магнитно-

резонансной томографии для исключения и ранней диагностики опухолевого процесса.

Нефрогенный несахарный диабет

Генетический ННД

Эта форма в 90% случаев является врожденной и связана с мутациями в гене, кодирующем вазопрессин-рецептор (AVP-V₂-рецептор), и/или в гене, отвечающем за синтез АВП-2 (AQP-2).

В результате нарушается концентрационная функция почек из-за их неспособности реагировать на АДГ, что приводит к увеличению экскреции разбавленной мочи. Клинически ННД проявляется характерной триадой симптомов: полиурией, полидипсией и гипернатриемией. При этой форме несахарного диабета почки редко изменены. Иногда отмечается расширение почечных лоханок или дилатация собирательных трубочек. Супраоптические ядра либо не изменены, либо несколько гипертрофированы [21].

Частота мутации гена X-сцепленного рецессивного AVP-V₂-рецептора ННД (локус Xq28) составляет примерно 450 000 из 8,8 млн рожденных мальчиков. Генетический дефект, включающий различное количество мутаций в этом гене, приводит к снижению связывания АВП с рецептором [22]. Различные мутации ассоциированы с вариабельной резистентностью к нейрогормону. Нарушается проницаемость собирательных трубочек для воды, и развивается устойчивость к действию АДГ при его адекватной секреции.

Первые признаки болезни обнаруживаются в возрасте 3–6 мес. У ребенка наблюдаются постоянная жажда, частое мочеиспускание с выделением большого количества гипотоничной мочи. Заболевание может сопровождаться рвотой, запорами, приступами гипертермии, а при тяжелом обезвоживании — судорогами. Уровень натрия обычно повышен. Больные отстают в физическом развитии.

В раннем возрасте полиурия и полидипсия маскируются физиологической полиурией и полидипсией грудного возраста, поэтому жажда не выражена, в связи с незрелостью ее центра или нечувствительностью осморецепторов. В старшем возрасте жажда и полиурия нарастают (до 6–10 л). В дальнейшем может присоединиться задержка психомоторного развития.

У лиц женского пола полиурия может манифестировать в течение беременности, когда секреция плацентарной вазопрессиназы приводит к повышению клиренса эндогенного АДГ.

Аутосомно-рецессивная и аутосомно-доминантная формы AQP-2 ННД

Аутосомно-рецессивная и аутосомно-доминантная формы AQP-2 ННД вызваны мутациями в гене (локус 12q13). Нарушается синтез цАМФ и аденилатциклазы. Болеют как мальчики, так и девочки. Пострецепторный дефект заключен в разрыве движения и последующего слияния с люминальной мембраной АДГ-чувствительных водных каналов АВП-2.

Клинически полиурию и полидипсию наблюдают с самого рождения. Беременность таким плодом часто сопровождается многоводием. Помимо генетически детерминированных, встречаются и спорадические случаи болезни [5].

Синдром Барттера

Синдром Барттера — врожденная тубулопатия, вызванная мутациями генов, кодирующих структурные белки ионных каналов толстого восходящего колена петли Генле (NKCC2, ROMK, BSND, CLCNKA). В результате нарушается реабсорбция хлорида, натрия, калия. Возникающая гипокалиемия стимулирует образование простагландина E₂ и I₂, что приводит к гиперренинемии и умеренному повышению секреции альдостерона. Потеря натрия и хлора ведет к снижению ОЦК. В свою очередь, высокое содержание ренина и альдостерона формирует картину вторичного гиперальдостеронизма [23].

При ранней манифестации заболевания дети чаще рождаются недоношенными с выраженной полиурией, полидипсией, мышечной гипотонией, гипертермией и судорожными припадками. При неонатальном варианте развивается гиперкальциурия и нефрокальциноз.

При позднем варианте синдрома Барттера клинически обнаруживают мышечную слабость, судороги, связанные с гипокалиемией, отставание в физическом и психическом развитии. Повышение артериального давления не характерно ввиду значительной потери натрия. Длительное течение гиперкальциурии ведет к почечной недостаточности.

Диагностика синдрома Барттера основывается на обнаружении значительного повышения содержания ренина и альдостерона в плазме крови, определении альдостерон-ренинового соотношения, гипохлоремии, гиперхлорурии, гиперкальциемии, гиперкальциурии, гипокалиемии, гипонатриемии, гиперфосфатемии, повышении экскреции простагландинов.

Окончательный диагноз устанавливается после получения данных молекулярно-генетического исследования. Назначение нестероидных противовоспалительных средств позволяет смягчить проявления заболевания.

Синдром Лиддля

Синдром Лиддля (псевдогиперальдостеронизм) — редкое аутосомно-доминантное заболевание, развивающееся в результате нарушения нормального функционирования эпителиального натриевого канала. Мутации генов SCNN1B, SCNN1G (локус 16p12.2) приводят к нарушению структуры β - и γ -субъединиц амилорид-чувствительных эпителиальных натриевых каналов (ENaC), связующих канальцев и главных клеток кортикальных собирательных трубочек.

Это вызывает увеличение объема циркулирующей крови, повышение реабсорбции натрия в почечных канальцах, алкалоз со сниженным содержанием калия. Избыток натрия в плазме и гиперволемия ведут к артериальной гипертензии, что подавляет секрецию ренина и альдостерона.

Клинически синдром Лиддля проявляется с первых лет жизни гипертензией, гипокалиемией и алкалозом. Симптоматика сходна с гиперальдостеронизмом, однако уровень активности ренина плазмы и альдостерона понижен по механизму обратной связи. Со временем развивается ХБП.

Диагностика заболевания основывается на наличии тяжелой артериальной гипертензии, биохимических показателях (упорной гипокалиемии, гипернатриемии), в суточной моче калиурия и снижение экскреции натрия, никтурия, в крови низкий уровень ренина и альдостерона. Всем больным следует проводить генетические исследования [24].

Единственный эффективный способ лечения — применение препаратов, снижающих проницаемость клеточных мембран дистальных отделов почечных канальцев для ионов натрия (триамтерен или амилорид), которые снижают АД и исправляют метаболические нарушения. При формировании ХБП проводится их пересадка.

Синдром Фанкони (де Тони-Дебре)

Синдром Фанкони (де Тони-Дебре) — заболевание, вызванное нарушением транспорта аминокислот, глюкозы, калия, натрия, воды, фосфатов, бикарбонатов, мочевой кислоты в проксимальных канальцах почек. Семейные варианты синдрома Фанкони вызываются мутацией гена 15q15.3, расположенного в 15-й хромосоме. Частота встречаемости 1:200 000 новорожденных.

У детей синдром Фанкони может быть компонентом других генетических заболеваний: тирозинемия (тип 1), гликогеноз (тип I), цистиноз, галактоземия, наследственная непереносимость фруктозы и др.

Но может быть вызван приемом лекарственных препаратов (тетрациклин, гентамицин и др.). У таких больных выявляется дефект лизосомального переносчика цистина в гене CTNS (хромосома 17p13).

Потеря аминокислот и бикарбоната способствует развитию метаболического ацидоза, на фоне которого усиливается резорбция костной ткани и снижается реабсорбция калия и кальция в канальцах почек, что приводит к развитию гипокалиемии и гиперкальциурии. Потеря фосфора ведет к развитию рахитоподобных изменений скелета, а у детей старшего возраста — к остеомалации [25].

Больные уже на первом году жизни значительно отстают в физическом развитии, мышечный тонус резко снижен, выражены жажда и полиурия. Гипокальциемия формирует рахитический тип телосложения, проявляющийся костными деформациями ног, позвоночного столба, грудной клетки. В результате снижения реабсорбции бикарбонатов в канальцах почек наблюдается гиперхлоремический ацидоз на фоне избытка паратормона.

Диагностика основана на выявлении метаболического ацидоза, генерализованной аминоацидурии, протеинурии, глюкозурии.

Дефицит 17 α -гидроксилазы (17,20-лиазы)

Дефицит 17 α -гидроксилазы (17,20-лиазы) — сравнительно редкое заболевание, при котором в избыточном количестве синтезируются предшественники альдостерона — кортикостерон, 11-дезоксикортикостерон. Заболевание характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования. Причина возникновения ферментопатии — инактивирующие мутации в гене CYP17 (10q24.3).

Из-за дефицита кортизола усиливается секреция АКТГ, что приводит к избыточной секреции кортикостерона, 11-дезоксикортикостерона. Уровень альдостерона чаще в пределах нормы, так как образование его из 11-дезоксикортикостерона регулируется РААС, активность которой подавлена избытком менее активных минералокортикоидов [26].

В клинической картине на первый план выступают артериальная гипертензия и симптомы гипокалиемии — мышечная слабость, полиурия, полидипсия. У мальчиков при рождении наружные гениталии могут быть

сформированы по женскому типу, тестикулы гипоплазированы. В пубертатном периоде выражены признаки первичного гипогонадизма (мужской псевдогермафродитизм). У девочек наружные и внутренние гениталии соответствуют гендерной принадлежности.

Подтверждают диагноз сниженные показатели кортизола, тестостерона, эстрадиола, резкое увеличение адренокортикотропного гормона и высокое содержание кортикостерона, 11-дезоксикортикостерона в крови. Уровень альдостерона нормальный или слегка снижен. Содержание ренина низкое.

Приобретенный нефрогенный несахарный диабет

Синдром Конна

Альдостерон-секретирующая аденома (АСА) — основная форма первичного гиперальдостеронизма, составляющая 60–80% всех его случаев. Этиология АСА чаще связана с доброкачественной гиперплазией клубочковой зоны коры надпочечников.

Опухоль в больших количествах синтезирует альдостерон и промежуточные минералокортикоиды, поэтому их концентрация в крови резко повышена. В связи с увеличением количества конечных продуктов взаимодействия РААС в соответствии с принципом отрицательной обратной связи функция юкстагломерулярного аппарата почек подавляется. Уровень в крови ренина, ангиотензина II и калия снижается.

Клиническая картина гиперальдостеронизма представлена тремя характерными синдромами: артериальной гипертензией, нервно-сенсорным миопатическим синдромом и «гипокалиемической почкой». Однако ни один из них не является абсолютным.

Артериальная гипертензия — самый частый клинический признак гиперальдостеронизма. В начале болезни она имеет умеренный характер, но способна быстро прогрессировать с развитием злокачественной формы, которая характеризуется гипертоническими кризами, устойчивостью к гипотензивной терапии и частым поражением органов-мишеней (сердца, почек, ЦНС и др.).

Выраженная гипокалиемия нарушает процессы возбуждения миокарда, что приводит к удлинению реполяризации кардиомиоцитов, выраженной гипертрофической кардиомиопатии с развитием аритмий вплоть до фибрилляции желудочков или асистолии, внезапной клинической смерти [27].

Морфологические проявления «гипокалиемической почки» при гиперальдостеронизме характеризуются поражением эпителия нефронов, особенно проксимальных, с вакуолизацией канальцевого эпителия. В канальцах и интерстициальной ткани возникают необратимые изменения: фиброз, рубцевание и атрофия.

Указанная патология приводит к полиурии, гипостенурии, никтурии, протеинурии и склонности к гипогидратации. Нарушение механизма формирования чувства жажды характерно для хронической гипокалиемии.

Гиперпаратиреоз

Гиперкальцемия — основной признак первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ), но причины ее могут быть разные: чрезмерное поступление кальция извне: увеличение абсорбции, избыточная резорбция кости и повышенная реабсорбция в почках [28].

Избыточная секреция паратиреоидного гормона (ПТГ) приводит к вымыванию кальция из костей, к повышению активности остеокластов с выделением ими лимонной кислоты. Возникающий вследствие этого местный ацидоз способствует переходу фосфата и кальция из костей в кровь. Это ведет к потере костной массы, опосредованной рецепторным активатором ядерного фактора каппа-бета лиганда (RANKL, также известного как фактор некроза опухоли 11 TNFSF11), остеопорозу (в частности, в местах, более богатых кортикальной костью) и хрупкости костей.

В почках ПТГ подавляет реабсорбцию фосфора в почечных канальцах, что вызывает активную экскрецию его с мочой и снижение содержания в крови. Это влечет за собой компенсаторный выход неорганических соединений фосфора из костей в кровь.

Вследствие высокого уровня кальция в крови происходит образование кальцинатов во внутренних органах. При этом больше всего страдают почки и стенки сосудов. Развивается инсипидарный синдром, который примерно у 50% больных является ранним признаком болезни. Моча из-за высокого содержания солей кальция нередко имеет белый цвет, а жажда настолько интенсивная, что больные выпивают до 10–12 литров воды в сутки. Относительная плотность мочи понижается до 1002, параллельно развивается системный остеопороз, и нередко ГПТ осложняется нефрокальцинозом.

Хроническая болезнь почек

Хроническая болезнь почек — заболевания почек, при которых имеются повреждения почечного интерстиция,

клубочков или канальцев. К ним относятся хронический гломерулонефрит, хронический интерстициальный нефрит, нефросклероз, диабетический гломерулосклероз, приводящие к прогрессирующей почечной недостаточности.

Снижение скорости клубочковой фильтрации сопровождается нарушением экскреции фосфора. Гиперфосфатемия способствует уменьшению концентрации ионизированного кальция в сыворотке крови. Одновременно снижается образование активной формы витамина D₃ (кальцитриола), необходимого для всасывания кальция в кишечнике. Развивается гипокальциемия, которая стимулирует синтез паратгормона с развитием вторичного ГПТ.

Острый пиелонефрит, обструктивная нефропатия, серповидно-клеточная нефропатия, амилоидоз, нефропатия, обусловленная отравлением свинцом, вызывают полиурию. Последняя связана с тубулоинтерстициальными повреждениями и имеет многофакторный характер, включая дефицит АКП-2 [5].

Окончание статьи читайте в следующем номере.

В. В. Смирнов¹, доктор медицинских наук, профессор
Л. И. Бикбаева

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва

¹ Контактная информация: smirnov-web@mail.ru

DOI: 10.26295/OS.2019.88.90.010

Инсипидарный синдром у детей и подростков (часть 2)/ В. В. Смирнов, Л. И. Бикбаева
Для цитирования: Лечащий врач № 7/2019; Номера страниц в выпуске: 49-52
Теги: дети, подростки, водно-электролитический баланс

© «Открытые системы», 1992-2019. Все права
защищены.