

Д.В. Ашерова-Юшкова¹, М.А. Мягкова², Т.В. Чапарова¹, Н.Ю. Сенникова¹,
Л.Н. Белозерова¹, М.О. Протасова¹

РЕДКАЯ ПРИЧИНА СИСТЕМНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У НОВОРОЖДЕННОГО – ИДИОПАТИЧЕСКАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ КАЛЬЦИФИКАЦИЯ МЛАДЕНЦЕВ

¹ГБУЗ Ярославской области «Областной перинатальный центр», ²ГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», г. Ярославль, РФ



Идиопатическая артериальная кальцификация (ИАК) младенцев – это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся отложением кальция вдоль внутренней эластической мембраны артерий, сопровождающееся фиброзным утолщением интимы, которое приводит к системной артериальной гипертензии (АГ). Мы сообщаем о трудностях диагностики ИАК у новорожденной девочки. У ребенка отмечались тяжелая дыхательная недостаточность, системная и персистирующая легочная гипертензия. Пациентка была вентилирована, проводилось соответствующее лечение. Ребенок умер в возрасте 2 месяцев из-за ишемии миокарда и кардиореспираторной недостаточности. ИАК следует рассматривать у любого новорожденного с персистирующей легочной и тяжелой АГ, а также гиперэхогенными сосудами, выявленными при любом радиологическом исследовании. Кальцификация крупных и средних артерий является важной диагностической находкой.

Ключевые слова: новорожденные, идиопатическая артериальная кальцификация, системная артериальная гипертензия.

Цит.: Д.В. Ашерова-Юшкова, М.А. Мягкова, Т.В. Чапарова, Н.Ю. Сенникова, Л.Н. Белозерова, М.О. Протасова. Редкая причина системной артериальной гипертензии у новорожденного – идиопатическая артериальная кальцификация младенцев. *Педиатрия*. 2018; 97 (1): 187–190.

D.V. Asherova-Jushkova¹, M.A. Myagkova², T.V. Chaparova¹, N.Y. Sennikova¹,
L.N. Beloserova¹, M.O. Protasova¹

A RARE CAUSE OF SYSTEMIC ARTERIAL HYPERTENSION IN A NEWBORN – IDIOPATHIC ARTERIAL CALCIFICATION OF INFANCY

¹Yaroslavl Healthcare Department «Regional perinatal center»; ²Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Idiopathic arterial calcification (IAC) of infancy is a rare autosomal recessive disease characterized by calcium deposition along arteries internal elastic membrane, accompanied by a fibrous thickening of the intima that leads to systemic arterial hypertension (AH). The article reports about difficulties in diagnosing IAC in a female newborn. The child had severe respiratory failure, systemic and persistent pulmonary hypertension. The patient was ventilated, and appropriate treatment was performed. The child died at the age of 2 months because of myocardial ischemia and cardiorespiratory failure. IAC should be considered in any newborn with persistent pulmonary and severe AH, as well as with hyperechoic vessels found in any radiological study. Calcification of large and medium arteries is an important diagnostic finding.

Keywords: newborns, idiopathic arterial calcification, systemic arterial hypertension.

Quote: D.V. Asherova-Yushkova, M.A. Myagkova, T.V. Chaparova, N.Y. Sennikova, L.N. Beloserova, M.O. Protasova. A rare cause of systemic arterial hypertension in a newborn – idiopathic arterial calcification of infancy. *Pediatrics*. 2018; 97 (1): 187–190.

Контактная информация:

Ашерова-Юшкова Дарья Владимировна – зав. отделением ГБУЗ Ярославской области «Областной перинатальный центр», врач анестезиолог-реаниматолог
Адрес: Россия, 150042, г. Ярославль, Тутаевское шоссе, 31В
Тел.: (4852) 78-81-03, E-mail: irina_asherova@mail.ru
Статья поступила 4.09.17, принята к печати 15.12.17.

Contact Information:

Asherova-Yushkova Daria Vladimirovna – department head of the Yaroslavl Regional Perinatal Center, anesthesiologist-resuscitator
Address: Russia, 150042, Yaroslavl, Tutaevskoe shosse, 31V
Tel.: (4852) 78-81-03, E-mail: irina_asherova@mail.ru
Received on Sep. 4, 2017, submitted for publication on Dec. 15, 2017.

Идиопатическая генерализованная артериальная кальцификация (ИГАК) у младенцев – чрезвычайно редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся отложением солей кальция вдоль внутренней эластической мембраны артерий большого и среднего калибра, фиброзным утолщением интимы и сужением просвета сосудов, приводящее к сердечно-сосудистой недостаточности и смерти в неонатальном периоде [1].

Мы представляем собственное клиническое наблюдение доношенного младенца с системной артериальной гипертензией (АГ), причину которой удалось установить только по результатам патологоанатомического исследования.

Девочка родилась на 40–41-й неделе массой тела 4010 г, длиной 52 см с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов. Беременность II, протекала с гестозом 1-й половины на фоне АГ. В 19 недель женщина перенесла респираторную инфекцию. Роды II, вагинальные, околоплодные воды светлые. Послед с наличием инфарктов.

В возрасте 3 ч ребенок был доставлен в ОРИТН в связи с внезапным ухудшением состояния, обусловленным возникновением тахипноэ, нарастающей дыхательной недостаточностью, снижением уровня сатурации кислорода до 60%, что послужило основанием для перевода на ИВЛ. С поступления отмечались АГ со значительной разницей давления на руках (103/62/75 мм рт. ст.) и ногах (77/52/61 мм рт. ст.), гепатомегалия. Пульс на *a. radialis* определялся отчетливо, на бедренных артериях был снижен. Рентгенологически имели место признаки гиперволемии малого круга кровообращения, увеличение размеров сердца. Эхокардиологическое обследование позволило исключить коарктацию аорты и перерыв дуги аорты. Обнаружены открытый артериальный проток (ОАП) 6,5 мм, признаки легочной гипертензии (систолическое давление в правом желудочке – СДПЖ – 85 мм рт. ст.) с дилатацией правых камер сердца, что послужило основанием для назначения вазопростана в дозе 0,005 мкг/кг/мин (ингаляция оксида азота в центре недоступна). Получена положительная динамика, позволившая снизить параметры ИВЛ, отменить вазопростан и через сутки перевести ребенка на самостоятельное дыхание. На фоне кислородотерапии нормализовался газовый состав крови, исчезло тахипноэ, сократились размеры печени. На ЭХОКГ отмечена положительная динамика в виде снижения СДПЖ до 45 мм рт. ст., с нормализацией размеров правых отделов сердца. Было расширено энтеральное питание, ребенок усваивал предлагаемый объем питания. В возрасте 6 суток в стабильном состоянии девочка переведена в отделение патологии новорожденных.

Ухудшение состояния возникло на 10-е сутки жизни за счет остро развившейся сердечной недостаточности (СН). Развилась распространенный цианоз, одышка, вздутие живота, беспокойство, снижение оксигенации до 60%. Редкое, поверхностное дыхание проводилось во все отделы, хрипы отсутствовали. Тоны сердца глухие, ритмичные. Вновь повысилось АД с отрицательным градиентом на верхних и нижних конечностях (130/88 и 50/36/41 мм рт. ст.), при

одинаковом уровне сатурации. ЧСС в покое 120 в мин, при нагрузке – до 150 в мин. Живот увеличен в объеме, в основном за счет увеличения размеров печени, перистальтика угнетена. Диурез снижен до 1,4 мл/кг/ч, отеков нет. Ребенок переведен на ИВЛ с минимальными параметрами. Попытка перевода на НСРАП была безуспешной. По данным ЭХОКГ отмечались дилатация правых камер сердца и левого предсердия, снижение фракции выброса до 47%, нарастание СДПЖ до 78 мм рт. ст. Кратковременное улучшение было получено на фоне ИВЛ, седации, назначения диуретиков, бета-блокаторов. По данным гемограммы, биохимического анализа крови признаки активного воспалительного процесса отсутствовали.

Дифференциально-диагностический поиск причин АГ проведен в нескольких направлениях. Прежде всего исключали кардиоваскулярные и ренальные причины. По данным ЭХОКГ с ультразвуковой доплерографией были исключены коарктация и прерванная дуга аорты, в т.ч. тромбозы ее дистальных отделов, нарушение кровоснабжения почек. По данным анализов мочи, биохимического анализа крови, ультразвукового исследования отсутствовали признаки каких-либо заболеваний почечной паренхимы.

Высокие значения D-димера (5737 FEU/мл) и фибриногена (>4,5 г/л) в сыворотке крови не исключали нарушения ренальной перфузии, обусловленной тромбоэмболическими феноменами.

Для исключения причин со стороны эндокринных органов было исследовано содержание в сыворотке крови тиреоидных гормонов, катехоламинов, электролитов, ренина. Уровень тиреоидных гормонов (ТТГ 4,1 МЕ/л (норма), Т₄ своб. 14,1 пмоль/л, Т₃ своб. 3,7 пмоль/л) позволил исключить гиперфункцию щитовидной железы.

Повышение уровня кортизола до 523 нмоль/л в дневные часы и 175 нмоль/л ночью (норма для младенцев в возрасте от 1 недели до 6 месяцев составляет 80±20 нмоль/л) и 17-ОН прогестерона до 41,1 мг/мл (норма 0,4–1,8 мг/мл) не позволяло исключить роль надпочечников в генезе АГ.

Повышение концентрации катехоламинов в суточной моче, а именно адреналина до 13,96 мкг/сут, норадреналина до 30,19 мкг/сут, дофамина до 377,22 мкг/сут при норме до 2,5, 10 и 85 мкг/сут соответственно, требовало обследования на наличие нейробластомы. Последняя была исключена КТ-сканированием, равно как и иные новообразования брюшной полости, способные нарушить ренальный кровоток. Выявленное повышение активности ренина в плазме нередко встречается у младенцев, а потому не является специфичным и далеко не всегда связано с АГ.

Постоянно проводился тщательный анализ медикаментозной терапии, способной вызвать АГ.

При повторном УЗИ органов брюшной полости в возрасте 1 месяца были обнаружены едва заметные эхо-признаки линейного уплотнения стенок ветвей воротной вены, сосудов в воротах селезенки, гиперэхогенные структуры по ходу магистральных и сегментарных артерий. Однако этой находке не было уделено должного внимания.

В дальнейшем заболевание приобрело волнообразное течение по типу тяжелых кризов, протекающих с приступами пароксизмальной тахикардии, профузными потоми, выраженным тахипноэ, гипертермией, снижением уровня сатурации кислорода. Состояние удалось временно стабилизировать на фоне ИВЛ, седации, назначения бета-блокаторов. При исследовании ЭХОКГ в динамике отмечались закрытие ОАП, увеличение размеров полостей сердца, их гипертрофия, снижение сократительной функции миокарда. Регистрировались колебания СДПЖ от 20 до 90 мм рт. ст.

Причина АГ оставалась неясной. Состояние ребенка продолжало прогрессивно ухудшаться: нарастали тяжесть кризов, рефрактерность АГ к терапии, потребность в ИВЛ, гипотрофия. В возрасте 2 месяцев на высоте очередного гипертонического криза была констатирована смерть ребенка.

На аутопсии обращало на себя внимание увеличение в размерах сердца. Его масса составляла 75,2 г при норме 28 г. Овальное окно и Боталлов проток закрыты. Эндокард левого предсердия и желудочка утолщен и белесоват. Миокард коричневого цвета с тонкими белесоватыми прожилками в толще стенки левого желудочка. Створки трехстворчатого и двухстворчатого клапанов с мелкими полупрозрачными шарообразными утолщениями диаметром около 1 мм.

При гистологическом исследовании (рис. 1–4) обращали на себя внимание кольцевидные отложения солей кальция в стенках аорты, артерий сердца, легких, почек, надпочечников, селезенки, вилочковой, поджелудочной, щитовидной желез, сосудах брыжейки тонкой кишки. В толще миокарда левого желудочка и папиллярных мышц обнаружены очаги кальцификации и мелкоочаговые некрозы, а также утолщение и склероз эндокарда предсердий и левого желудочка. Гистологическая картина соответствовала идиопатической артериальной кальцификации.

Обсуждение

АГ новорожденных определяется, как повышение систолического АД выше 95-го перцентиля для соответствующего возраста, веса, пола, зарегистрированное в трех отдельных друг от друга случаях. В клинической ситуации прибегают к обследованию и лечению АГ только в случае персистенции АД на уровне выше или равном 99-му перцентилей. При этом надо быть уверенным, что такие факторы, как боль, судороги, медикаментозные воздействия учитываются и находятся под контролем. У здоровых доношенных АГ является редкостью и рутинное измерение АД не является целесообразным.

Согласно определению, около 5% новорожденных могут иметь АГ. Среди младенцев с бронхолегочной дисплазией (БЛД), ОАП, наличием катетера в пупочной артерии АГ встречается до 9% случаев. Фактическое число сообщений однако колеблется от 0,2 до 3% [2].

Реноваскулярные заболевания, ассоциированные с катетеризацией пупочной артерии и связанной с этим тромбозом аорты, ренальных артерий или их комбинацией с образованием инфарктов и повышенной продукцией ренина, являются наиболее

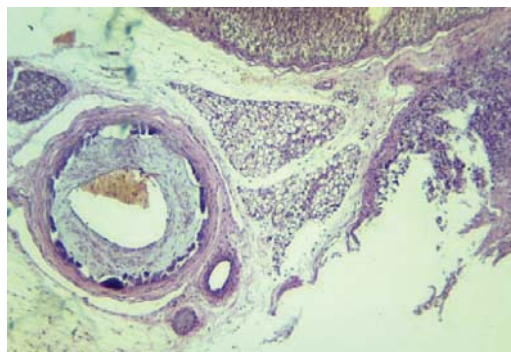


Рис. 1. Кольцевидный кальциноз артерии в капсуле надпочечника со склерозом интимы и сужением просвета сосуда. Здесь и на рис. 2–4: окраска гематоксилином и эозином, ув. 100.

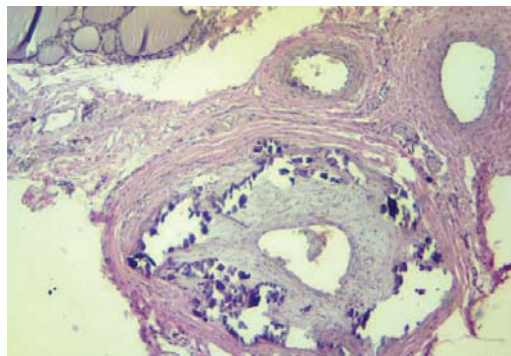


Рис. 2. Кольцевидный кальциноз артерии в капсуле щитовидной железы, утолщение и склероз интимы с резко выраженным сужением просвета сосуда.

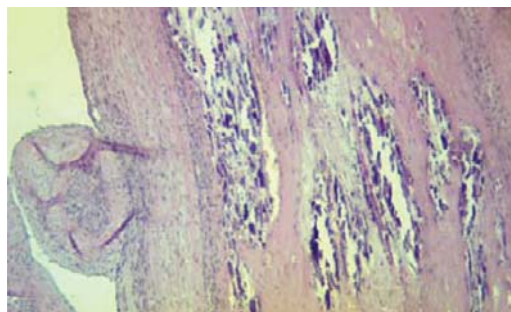


Рис. 3. Миокард левого желудочка с участками склероза, некрозами и массивными кальцификатами.

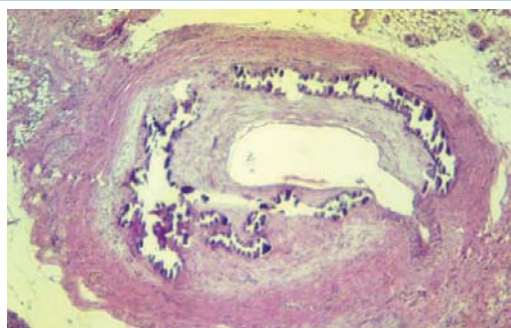


Рис. 4. Мезентериальная артерия с кальцификатами на границе мышечного слоя и интимы с ее фиброзом и деформацией просвета сосуда.

частой причиной АГ новорожденных в палате интенсивной терапии [3].

Другой ренальной проблемой, приводящей к АГ новорожденных, является фибромускулярная дисплазия и связанные с ней венозный тромбоз и сте-

ноз почечной артерии. При проведении ангиографии изменения почечных артерий нередко могут отсутствовать, однако при этом ее ветви могут подвергаться серьезным изменениям, вызывая тяжелую АГ. Стеноз почечной артерии, ведущий к АГ, также может быть вызван врожденной краснухой [3].

Кроме того, возможна внешняя компрессия ренальных артерий опухолью, гидронефротически измененной почкой или иными абдоминальными массами. Нейробластома, опухоль Вильмса, мезобластическая нефрома могут обуславливать АГ в неонатальном периоде также в связи с продукцией вазоактивных субстанций, таких как катехоламины.

Ряд паренхиматозных заболеваний почек, такие как поликистоз, мультикистозная почечная дисплазия, острый тубулярный некроз и др., также способны вызвать тяжелую АГ.

Не менее значимой причиной АГ новорожденных является БЛД. В работе S.H. Abman и соавт. указывают, что частота АГ у младенцев с БЛД составляла 43%, в то время как у детей без БЛД – лишь 4,5% [4]. Отмечена прямая корреляция АГ с тяжестью легочного поражения. Однако авторы отмечают, что манифестация заболевания чаще имела место уже в более поздние сроки, после выписки из ОРИТН.

Одной из наиболее частых и легко диагностируемых причин АГ, которая должна быть включена в дифференциально-диагностический ряд, являются коарктация грудного отдела аорты и прерванная дуга аорты.

Существует целый ряд эндокринологических причин АГ. К ним относятся врожденная адреналовая гиперплазия, гиперальдостеронизм и гипертиреозидизм. Эти состояния требуют исследования уровня кортизола, альдостерона, тироксина, катехоламинов, электролитов, активности ренина.

Нельзя забывать, что АГ у младенцев может быть результатом терапии дексаметазоном, аминофиллином, назначения высоких доз адренергических агентов, применения фенилефрина в качестве офтальмологических капель. Отмена препаратов позволяет нормализовать ситуацию.

У младенцев, находящихся на полном парентеральном питании, возможны гипергидратация, переизбыток солей или гиперкальциемия.

ИГАК у младенцев встречается очень редко и в литературе приводятся данные даже не числа живорожденных детей, а числа патологоанатомических вскрытий, а именно один случай на 20 000–50 000 детских аутопсий [6].

Основными клиническими проявлениями заболевания являются АГ, СН, респираторный дистресс, цианоз и кардиомегалия. Одним из важных симптомов, отмеченных в литературе, является бедность пульсации нисходящей аорты и, как следствие, разница АД на руках и ногах. В представленном наблюдении диагноз ИГАК прижизненно установлен не был. Трудности верификации были обусловлены циклическостью симптомов, большим набором существенных биохимических отклонений, которые не позволяли полностью исключить как патологию со стороны почек, так и эндокринологические причины, которые, по всей вероятности, носили вторичный характер.

Единственным ключом к решению этой сложной диагностической задачи было обнаружение при УЗИ и КТ-сканировании гиперэхогенных структур по ходу магистральных и сегментарных артерий.

Прогноз ИГАК неблагоприятный, 85% больных погибают до 6-месячного возраста [6]. В настоящее время при раннем и интенсивном лечении бифосфонатами, которые являются ингибиторами физиологической кальцификации, летальность уменьшилась до 55% в первое полугодие жизни, что свидетельствует о важности пренатальной диагностики. Однако из-за небольшого количества наблюдений судить об истинной эффективности бифосфонатов при ИГАК не представляется возможным.

Таким образом, ИГАК должна рассматриваться у младенцев с АГ и при обнаружении кальцинации кровеносных сосудов при рентгенологическом и ультразвуковом исследовании. В то же время ИГАК является диагнозом исключения более часто встречающихся причин АГ.

Конфликт интересов: авторами не заявлен.

Литература

1. Bolster F, Ali Z, Southall P, Fowler D. Generalized arterial calcification of infancy – Findings at post-mortem computed tomography and autopsy. *Forensic Sci. Int.* 2015; 254: e7-e12.
2. Dionne JM, Abitbol CL, Flynn JT. Hypertension in infancy: diagnosis, management and outcome. *Pediatric nephrology.* 2012; 27 (1): 17–32.
3. Flynn J. Neonatal Hypertension. *J. Med. Liban.* 2010; 58 (3): 149–155. <http://emedicine.medscape.com/article/979588-overview>.
4. Abman SH. Monitoring cardiovascular function in infants with chronic lung disease of prematurity. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal.* Ed. 2002; 87: F15–F18.
5. Watkinson M. Hypertension in the newborn baby. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition.* 2002; 86 (2): F78–F81.
6. Mahajan V, Sahni M, Dasgupta S, Aryn J, Jain SK. Idiopathic Calcification of Infancy-Case Report and Review of Literature. *J. Pediatr. Child Care.* 2016; 2 (1): 5.