

Фиброзно-мышечная дисплазия как причина злокачественной реноваскулярной гипертензии у младенца

В.В.Альбот^{✉1}, В.В.Долгих², Г.В.Гвак¹, А.В.Погодина²

¹ГБУЗ Иркутская государственная областная детская клиническая больница. 664022, Россия, Иркутск, б-р Гагарина, д. 4;

²ФГБУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАН. 664003, Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16 или ул. Дальневосточная, д. 67а

Фиброзно-мышечная дисплазия (ФМД) – это неатеросклеротическая, невоспалительная артериопатия, которая может поражать артерии всех сосудистых бассейнов и чаще всего диагностируется у женщин в возрасте от 20 до 60 лет.

Мы приводим описание клинического случая ФМД, манифестировавшей клиникой ишемического инсульта у 10-месячного младенца. Применяемые диагностические методы не позволили при жизни установить причину неконтролируемой артериальной гипертензии у пациента. Патологическое исследование выявило генерализованную тубулярную мышечно-фиброзную сосудистую дисплазию, затрагивающую артериальные сосуды практически всех исследуемых сосудистых бассейнов и формирующую участки стенозов артерий обеих почек, сердца, головного мозга, кишечника, печени, селезенки.

Заключение. Манифестация ФМД в младенческом возрасте ассоциируется с тяжелым течением и плохим прогнозом. Улучшению прогноза при данном заболевании, очевидно, будет способствовать постановка диагноза до развития органных осложнений, для чего необходим контроль уровня артериального давления при рутинных педиатрических осмотрах детей первого года жизни даже при отсутствии жалоб.

Ключевые слова: фиброзно-мышечная дисплазия, симптоматическая артериальная гипертензия, дети.

✉albot.doc@mail.ru

Для цитирования: Альбот В.В., Долгих В.В., Гвак Г.В., Погодина А.В. Фиброзно-мышечная дисплазия как причина злокачественной реноваскулярной гипертензии у младенца. Системные гипертензии. 2015; 12 (2): 29–32.

Fibromuscular dysplasia as the cause of malignant renovascular hypertension in a newborn

V.V.Albot^{✉1}, V.V.Dolgikh², G.V.Gvak¹, A.V.Pogodina²

¹Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital. 664022, Russian Federation, Irkutsk, b-r Gagarina, d. 4;

²Scientific Center of family health problems and human reproduction SB RAS. 664003, Russian Federation, Irkutsk, ul. Timiryazevskaia, d. 16 or ul. Dalnevostochnaia, d. 67a

Fibromuscular dysplasia (FMD) is a non-atherosclerotic, non-inflammatory arteriopathy, which can affect arteries of any part of vascular system and is most commonly diagnosed in women between 20–60 years of age. We present the FMD case study of ischemic stroke in a 10-month-old child, manifested in the hospital. The application of diagnostic methods is not allowed to determine the cause of uncontrolled arterial hypertension development in patient during the life. Pathologic study revealed the generalized tubular fibromuscular vascular dysplasia affecting arterial vessels practically of all parts of vascular system and forming stenotic areas of both of the renal arteries, the arteries of the heart, brain, intestines, liver and spleen.

Conclusion. FMD manifestation during the period of infancy is associated with severe course and poor prognosis. The improvement of the prognosis for this disease, obviously, can be achieved in case of the diagnosis before the development of organ complications, what is required the monitoring of blood pressure level during the routine pediatric examinations in children of the first year of life, even in the absence of complaints.

Key words: fibromuscular dysplasia, symptomatic arterial hypertension, children.

✉albot.doc@mail.ru

For citation: Albot V.V., Dolgikh V.V., Gvak G.V., Pogodina A.V. Fibromuscular dysplasia as the cause of malignant renovascular hypertension in a newborn. Systemic Hypertension. 2015; 12 (2): 29–32.

Вторичная (симптоматическая) артериальная гипертензия (АГ) – это гипертензия, причинно связанная с наличием патологических процессов в органах и системах, участвующих в регуляции уровня артериального давления (АД) в организме. Если в структуре АГ у взрослых пациентов симптоматические гипертензии составляют всего около 5%, то у детей это соотношение является иным – чем младше возраст, в котором впервые было выявлено повышение АД, тем более вероятен вторичный характер АГ.

Среди причин симптоматических АГ у детей первое место занимает гипертензия, связанная с врожденной или приобретенной патологией почек. В структуре почечных АГ преобладают ренопаренхиматозные, составляющие 70–80% случаев, и значительно реже встречаются реноваскулярные. Вторичная АГ, связанная с кардиоваскулярной патологией, заболеваниями эндокринной и центральной нервной систем, составляет около 10–15% случаев.

Таким образом, каждый случай АГ в педиатрии представляет собой обширное поле для диагностического поиска, а у детей раннего возраста почти всегда требует исключения серьезной фоновой патологии. Именно поэтому уровень АД у ребенка должен быть неоднократно оценен уже с первых месяцев его жизни. Это создаст предпосылки для своевременной диагностики

заболевания, являющегося причиной АГ, и помогает избежать развития фатальных осложнений со стороны органов-мишеней.

Мы приводим клинический случай симптоматической АГ у ребенка, манифестировавшей ишемическим инсультом в 10-месячном возрасте. Редкость фиброзно-мышечной дисплазии (ФМД), явившейся причиной злокачественного гипертензионного синдрома у нашего пациента, и отсутствие установленных клинико-инструментальных критериев диагностики этого заболевания в педиатрической когорте обусловили трудности при выяснении причины АГ у этого больного.

Клинический случай

Мальчик Г., 10 мес, поступил в ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница» (главный врач – заслуженный врач Российской Федерации, профессор, доктор медицинских наук Г.В.Гвак) с жалобами на повышение АД до 220/110 мм рт. ст., беспокойство, снижение объема движений в правой ножке.

Из анамнеза жизни известно, что мальчик родился от второй нормально протекавшей беременности, первых срочных физиологических родов. Масса тела при рождении 2820 г, длина 48 см, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов. До 3 мес ребенок рос и развивался соответственно возрасту. С 3-месячного возраста отмечалось снижение

темпов прибавки массы тела при нормальных темпах психомоторного развития.

Значимых особенностей семейного анамнеза выявлено не было.

При сборе анамнеза заболевания установлено, что в течение месяца, предшествующего настоящей госпитализации, у ребенка отмечались плотные, умеренно выраженные отеки на голенях и стопах. К врачу по этому поводу родители не обращались. За 3 дня до госпитализации на фоне удовлетворительного общего самочувствия и без какого-либо провоцирующего фактора появились выраженные беспокойство, ограничение движений в правой нижней конечности. Затем развился приступ клонико-тонических судорог, по поводу чего мальчик был госпитализирован в стационар по месту жительства, где впервые было измерено АД, выявившее АГ до 220/110 мм рт. ст. С целью уточнения диагноза ребенок был направлен в нашу клинику.

При поступлении состояние ребенка было расценено как тяжелое. Отмечались выраженное беспокойство, бледность и «мраморность» кожи, непостоянный акроцианоз, сниженный объем движений в правой нижней конечности. Физическое развитие низкое (масса тела 8 кг), подкожный жировой слой развит недостаточно, распределен равномерно. Грудная клетка обычной формы. В легких пузрильное дыхание. Тоны сердца приглушены, тахикардия до 162 уд/мин, по левому краю грудины функционального тембра систолический шум, без экстракардиального проведения. АД 220/110 мм рт. ст. на обеих руках. Пульс на периферических артериях симметричный, удовлетворительных свойств. Шумов над областью крупных сосудов не выслушивалось. Живот мягкий, доступный пальпации во всех отделах. Край печени на 2,0 см выступал из-под правой реберной дуги, селезенка – не увеличена. Отеков не было.

Мальчик был осмотрен неврологом, верифицировавшим острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в левом каротидном бассейне, правосторонний гемипарез. При офтальмологическом осмотре диагностирована ангиопатия сетчатки: расширение вен, сужение артерий, петехиальные кровоизлияния в сетчатку правого глаза.

Лабораторное обследование при поступлении выявило в анализах крови анемию легкой степени (гемоглобин 89 г/л), умеренное повышение активности аланинаминотрансферазы (263,6 Ед/л), аспартатаминотрансферазы (172,9 Ед/л) и лактатдегидрогеназы (549 Ед/л).

Изменения в анализах мочи характеризовались умеренной протеинурией (0,46 г/л), микрогематурией, цилиндрурией.

Исследование плазменных концентраций адренокортикотропного гормона, кортизола, 17-ОН-прогестерона

не обнаружило отклонений от референсных значений. Активность ренина плазмы была повышена в 2,5 раза относительно верхней границы нормы (4 нг/мл/ч). Был повышен в крови и уровень нейрон-специфической енолазы (53,72 нг/мл при норме до 17 нг/мл). Также выявлено 11-кратное повышение уровня суммарных катехоламинов в суточной моче (140 мкг/сут).

Исследование ликвора патологии не обнаружило.

На электрокардиограмме регистрировались умеренная тахикардия, усиление электрических потенциалов миокарда обоих желудочков, выраженные нарушения процессов желудочковой реполяризации.

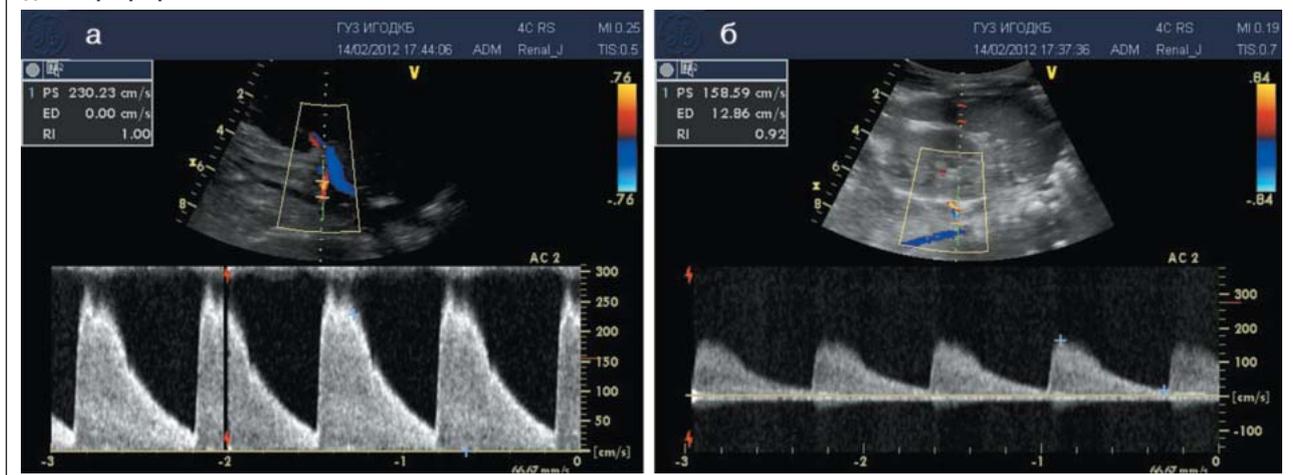
Эхокардиографически выявлены выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка, межжелудочковой перегородки и незначительная гипертрофия миокарда правого желудочка, регургитация II степени на митральном клапане, минимальное количество жидкости в полости перикарда. Диагноз «коарктация аорты» был с большой степенью вероятности исключен.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства обнаружены незначительная гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы, а также паренхимы почек.

Для исключения вазоренального характера АГ мальчику была проведена ультразвуковая доплерография почечных артерий. Правая почечная артерия осмотрена на протяжении, в месте отхождения от аорты визуально в режиме цветового доплеровского картирования определялось значимое сужение ее просвета. В данном участке пиковая скорость кровотока (V_{max}) достигала 277–314 см/с с пиковым градиентом 30,6–39,5 мм рт. ст., при условии максимальной коррекции угла. Конечно-диастолическая скорость кровотока (V_{ed}) в данном месте достигала 35 см/с. Явного постстенотического расширения не наблюдалось. Дистальнее места сужения V_{max} составляла 120–150 см/с (рис. 1).

Кровоток в сегментарных, междолевых и дугообразных артериях имел импульсный дискретный характер с выраженными систолическим и диастолическим компонентами, в частности, в междолевых артериях V_{max} 43,3 см/с, V_{ed} 6,98 см/с, с высоким индексом резистентности 0,84. Левая почечная артерия осмотрена на протяжении, в месте отхождения от аорты диаметр ее до 4 мм, без визуальных признаков сужения на всем протяжении до деления на сегментарные артерии. V_{max} достигала 150 см/с, V_{ed} 14,0 см/с с пиковым градиентом 4,7 мм рт. ст. при условии максимальной коррекции угла. Кровоток в сегментарных, междолевых, дугообразных артериях не нарушен, т.е. был выявлен гемодинамически значимый стеноз устья правой почечной артерии.

Рис. 1. Стеноз правой почечной артерии (а) и магистральный кровоток в левой почечной артерии (б) при ультразвуковой доплерографии.



В связи с выявленными при УЗИ изменениями для уточнения клинической ситуации мальчику была выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ-ангиография): почки бобовидной формы, с ровными контурами, обычных размеров, однородной структуры. Правая и левая почки накапливают контраст равномерно, корковый и мозговой слой дифференцируются достаточно. Чашечно-лоханочный комплекс не расширен. Форма и расположение артерий сохранены. Правая почечная артерия уменьшена в диаметре до 0,08 см, просматривается от места отхождения от брюшного отдела аорты, на протяжении 1,2 см, далее просвет теряется. Левая почечная артерия на всем протяжении хорошо визуализируется, просвет равномерный, диаметр 0,24 см.

Для получения более исчерпывающей информации об особенностях почечной ангиоархитектоники дополнительно была выполнена традиционная ангиография, при которой наличие стеноза правой почечной артерии (рис. 2) было подтверждено.

МСКТ-исследование головного мозга, грудной клетки и брюшной полости показало наличие умеренной наружной и внутренней (симметричной) гидроцефалии; выявлены признаки нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейнах терминальных ветвей передней и средней мозговых артерий слева. Также были описаны: кардиомегалия, гипертрофия левого желудочка, признаки экссудативного перикардита, узелковые образования дистальных отделов латеральных ножек обоих надпочечников 0,3–0,4 см в диаметре. Уточняющее магнитно-резонансное томографическое (МРТ) исследование надпочечников подтвердило наличие структурных изменений левого надпочечника, которые

могли быть обусловлены наличием очаговой гиперплазии или мелкой опухоли.

Совокупность патологических изменений, обнаруженных при обследовании ребенка, не позволяла однозначно высказаться в пользу конкретного заболевания, ответственного за формирование стойкого злокачественного системного гипертензионного синдрома. В качестве конкурирующих диагнозов рассматривались почечная артериопатия (стеноз правой почечной артерии) и феохромоцитома.

На 7-е сутки пребывания ребенка в клинике проведена лапароскопическая левосторонняя адреналэктомия. При морфологическом исследовании удаленного надпочечника была выявлена мелкоузловая гиперплазия коры без признаков опухолевого роста. После операции сохранялась высокая плохо контролируемая АГ. В лечении ребенка, кроме комбинированной гипотензивной терапии, использовались противосудорожные, антибактериальные и противогрибковые препараты, проводились инфузии нимодипина. Эффекта от лечения не наблюдалось. Состояние ребенка, несмотря на весь комплекс проводимой интенсивной терапии, продолжало оставаться крайне тяжелым с ухудшением в динамике: нарастала неврологическая симптоматика, прогрессировала полиорганная недостаточность, что в итоге привело к летальному исходу.

При посмертном исследовании были описаны выраженная концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка (рис. 3), очаги ишемических некрозов головного мозга, диффузные дистрофически-некротические изменения нейронов, субтотальные кровоизлияния в легкие, ишемический некротический энтерит, инфаркт селезенки.

Кроме того, патологическое исследование выявило генерализованную тубулярную мышечно-фиброзную сосу-

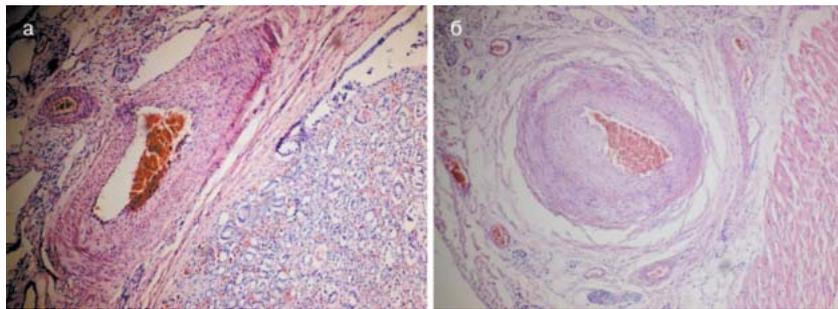
Рис. 2. Ангиография: неравномерный просвет правой почечной артерии с сужением от 2,1 до 1,19 мм в непосредственной близости от устья.



Рис. 3. Концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка. Толщина стенки 1,4 см.



Рис. 4. Фиброплазия интимы правой почечной артерии (а) и коронарной артерии (б).



дистую дисплазию, затрагивающую артериальные сосуды практически всех исследуемых сосудистых бассейнов (рис. 4) и формирующую участки стенозов в том числе артерий обеих почек (включая сегментарные артерии), сердца, головного мозга, кишечника, печени, селезенки.

Обсуждение

ФМД – это неатеросклеротическая, невоспалительная артериопатия, которая может поражать артерии всех сосудистых бассейнов, но преимущественно – почечные и сонные артерии [1]. Наиболее часто ФМД диагностируется у женщин в возрасте от 20 до 60 лет, но может также встречаться у мужчин, пожилых людей и детей. По имеющимся описаниям клинических случаев, проявления и естественное течение ФМД у детей, особенно раннего возраста, существенно отличаются от такового у взрослых [2–6]. Как объяснение этого факта высказывается предположение, что ФМД не является единой нозологической сущностью, а имеет множественную этиологию с похожими фенотипическими проявлениями [1].

Поражение сосудов при ФМД классифицируются в зависимости от того, какой слой артериальной стенки они затрагивают: интиму, медию или адвентицию. У детей в отличие от взрослых наиболее распространенной формой ФМД становится фиброплазия интимы, представляющая собой круговое или эксцентричное отложение коллагена, которое часто выступает в просвет сосуда, формируя либо фокальное лентовидное, либо протяженное трубчатое сужение [1].

По имеющимся литературным данным, ФМД, манифестирующая в младенческом возрасте, наиболее сложна для диагностики и наименее благоприятна в прогностическом плане [2, 3, 6]. Дополнительные сложности создает и редкость этого заболевания в данной возрастной группе.

Исследование A. Kirton и соавт. (2013 г.), объединяющее 27 патологоанатомически доказанных случаев ФМД у детей с инсультами, определило особенности данного заболевания, сопряженные с наиболее тяжелым его течением: наличие фиброплазии интимы (89%), раннее возникновение клинических проявлений (у 33% больных в возрасте до 1 года), преобладание ишемических (63%), часто мультифокальных (40%) инсультов, наличие почечной артериопатии (63%) с гипертензией (92%), системный характер артериопатии (72%) и плохие исходы (63%) [7]. Ангиографическая картина в 78% таких случаев характеризовалась наличием фокальной стенотической артериопатии, а не так называемой «нитки бус», свойственной взрослым пациентам с ФМД и являющейся характерным паттерном фиброплазии медиального слоя артерий, формируемым чередованием утолщенных сегментов меди и истонченных ее сегментами, образующими аневризматические расширения.

При ретроспективной оценке можно заметить, что основные черты заболевания у нашего пациента полностью

соответствовали описанным признакам, ассоциированным с фатальным течением ФМД: манифестировало в 10-месячном возрасте клиникой ишемического инсульта на фоне недиагностированной ранее высокой АГ и имело неконтролируемое течение, обусловленное тяжестью неврологического поражения, резистентностью АГ, формированием полиорганной недостаточности, приведшим в совокупности к фатальному исходу. Морфологическая картина сосудистого поражения у мальчика характеризовалась фиброплазией интимы, формирующей множественные стенотические участки разной протяженности во всех отделах артериального сосудистого русла. Генерализованный характер сосудистого поражения, формирующего в том числе участки стенозов в сегментарных артериях обеих почек, делал прогноз для дальнейшего течения заболевания и жизни ребенка, даже в случае удачно выполненной ангиопластики правой почечной артерии, абсолютно неблагоприятным.

Диагностические трудности в нашем случае создавало и выявленное при лабораторном исследовании более чем 10-кратное повышение уровней катехоламинов в суточной моче, 3-кратное увеличение плазменной концентрации нейрон-специфической енолазы, что в сочетании с обнаруженными при МСКТ и МРТ структурными изменениями левого надпочечника не позволило исключить диагноз феохромоцитомы и повлекло за собой неоправданное оперативное вмешательство.

В доступной литературе описано несколько случаев сочетания феохромоцитомы (параганглиомы) и ФМД у взрослых больных [8–11]. У нашего пациента катехоламинпродуцирующей опухоли обнаружено не было. Однако следует помнить о том, что параганглиомы могут иметь небольшие размеры и необычные локализации, что существенно затрудняет их обнаружение даже при направленном поиске.

С другой стороны, патогенетические механизмы формирования реноваскулярной АГ включают в себя также повышение активности симпатической нервной системы и, следовательно, уровня катехоламинов в крови и моче [12]. А нейрон-специфическая енолаза является не только специфическим сывороточным маркером нейроэндокринных опухолей, но и отражает объем поражения нервной ткани при ишемическом инсульте. На наш взгляд, вопрос о наличии у нашего больного опухоли хромаффинной ткани небольших размеров не получил своего разрешения.

Заключение

ФМД является редким заболеванием у детей и при манифестации в младенческом возрасте ассоциируется с тяжелым течением и плохим прогнозом. Улучшению прогноза, очевидно, будет способствовать постановка диагноза до развития органов осложнений, для чего необходим контроль уровня АД при рутинных педиатрических осмотрах ребенка первого года жизни даже при отсутствии жалоб.

Литература/References

1. Meyers KEC, Sharma N. Fibromuscular dysplasia in children and adolescents. *Cath Lab Digest* 2007; 15 (10): 6–11.
2. Currie ADM, Bentley CR, Bloom PA. Retinal haemorrhage and fatal stroke in an infant with fibromuscular dysplasia. *Arch Dis Child* 2001; 84: 263–4.
3. Kaneko K, Someya T, Ohtaki R et al. Congenital fibromuscular dysplasia involving multivessels in an infant with fatal outcome. *Eur J Pediatr* 2004; 163 (4–5): 241–4.
4. Olin JW, Sealove BA. Diagnosis, management, and future developments of fibromuscular dysplasia. *J Vasc Surg* 2011; 53 (3): 826–36.
5. Sandmann W, Schulte KM. Multivisceral fibromuscular dysplasia in childhood: case report and review of the literature. *Ann Vasc Surg* 2000; 14 (5): 496–502.
6. Takano K, Kawasaki Y, Imaizumi T et al. An 8-month-old boy with congenital fibromuscular dysplasia presenting with shock caused by sudden renal hemorrhage. *Clin Nephrol* 2010; 74 (5): 399–402.
7. Kirton A, Crone M, Bensele S et al. Fibromuscular dysplasia and childhood stroke. *Brain* 2013; 136 (6): 1846–56.
8. Потопова ГН, Казанчян ПА, Веселова С.П. и др. Обратимый стеноз и фибромышечная дисплазия почечной артерии в случае феохромоцитомы. Системные гипертензии. 2007; 2: 32–5. / Potapova G.N., Kazanchjan PA, Veselova S.P. i dr. Obratimyj stenoz i fibromyshhechnaja displazija pochechnoj arterii v sluchae feohromocitomy. *Systemic Hypertension*. 2007; 2: 32–5. [in Russian]
9. De Mendonca WC, Espat PA. Pheochromocytoma associated with arterial fibromuscular dysplasia. *Am J Clin Pathol* 1981; 75 (5): 749–54.
10. Monnier G, Guerard S, Godon P et al. Paraganglioma associated with renal artery stenosis: unusual cause of secondary arterial hypertension. A case report and review of the literature. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2000; 49 (3): 168–73.
11. Qunibi WJ, Taylor TK, Knight TF et al. Pheochromocytoma and fibromuscular hyperplasia. *South Med J* 1979; 72 (11): 1481–2.
12. Михайлов В.В. Основы патологической физиологии: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2001. / Mikhailov V.V. *Osnovy patologicheskoy fiziologii: Rukovodstvo dlja vrachej*. M.: Medicina, 2001.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Альбот Вадим Владимирович – канд. мед. наук, зав. нефрологическим отд-нием ГБУЗ ИГОДКБ. E-mail: albot.doc@mail.ru

Долгих Владимир Валентинович – д-р мед. наук, проф., зам. дир. ФГБУ НЦЛЗСРЧ. E-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Гвак Геннадий Владимирович – д-р мед. наук, проф., гл. врач ГБУЗ ИГОДКБ

Погодина Анна Валерьевна – д-р мед. наук, зав. лабораторией педиатрии и кардиоваскулярной патологии ФГБУ НЦЛЗСРЧ. E-mail: clinica_zam@inbox.ru