

Артериальная гипертензия и ее лечение у детей с заболеваниями почек

А.Н.Цыгин

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Приводятся современные сведения о механизмах развития, диагностике, этиологической структуре и терапии артериальной гипертензии у детей с акцентом на нефрогенную природу повышения артериального давления.
Ключевые слова: артериальная гипертензия, заболевания почек, лечение, дети

Arterial hypertension and treatment thereof in children with renal diseases

A.N.Tsyguin

Scientific Centre of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The author herein presents the present-day data concerning the mechanisms of development, aetiological structure and therapy of arterial hypertension in children, with an emphasis made on the nephrogenic nature of elevated arterial pressure.
Key words: arterial hypertension, renal diseases, treatment, children

Артериальная гипертензия, весьма распространенная во взрослой популяции, долгое время считалась редкой в детском возрасте, однако современные скрининговые исследования продемонстрировали повышенное артериальное давление у 1–3% детей [1]. Данный факт позволяет считать артериальную гипертензию значимой педиатрической проблемой, что требует совершенствования диагностического и лечебного подхода. У большинства детей причиной повышения артериального давления являются заболевания почек, играющих кардинальную роль в регуляции объема внеклеточной жидкости и продукции вазоактивных медиаторов.

Под артериальной гипертензией у детей понимают стойкое повышение артериального давления выше 95-го перцентиля для конкретного возраста и пола ребенка. Данный показатель оценивается по специальным таблицам или номограммам, однако в определенной степени нормальные показатели артериального давления зависят от роста и массы ребенка. Более простым для констатации артериальной гипертензии может быть использование данных, предложенных Second Task Force in Blood Pressure Control in Children (1987) [2] (табл. 1).

У части детей повышенное артериальное давление определяется вследствие психоэмоционального стресса при посещении медицинского учреждения и носит транзиторный характер. В связи с этим рекомендуется как минимум трехкратный амбулаторный контроль артериального давления с измерением его в спокойной обстановке с приданием ребенку комфорт-

ного сидячего или лежащего положения. Оптимальным считается 24-часовое мониторирование артериального давления с помощью специального портативного монитора [3].

В большинстве случаев артериальная гипертензия у детей является вторичной по отношению к заболеваниям почек, кардиоваскулярным, реноваскулярным, эндокринным болезням. Однако у подростков при отсутствии признаков перечисленных заболеваний может быть установлен диагноз эссенциальной гипертензии, особенно если умеренное повышение артериального давления сочетается с избыточной массой и/или семейной предрасположенностью к гипертонии. Более выраженная артериальная гипертензия, как правило, свидетельствует о поражении почек как о вероятной причине заболевания [4–6].

В раннем и дошкольном возрасте артериальная гипертензия может развиваться как проявление воспалительных заболеваний почек (гломерулонефрита, рефлюкс-нефропатии) и опухоли Вильмса, зачастую являясь первым симптомом последней. В возрасте 6–10 лет развитие артериальной гипертензии регистрируется в основном при паренхиматозных заболеваниях почек, сопровождающихся нарушением их функции. В этот период и в подростковом возрасте начинает проявляться эссенциальная артериальная гипертензия.

При вазоренальной гипертензии на начальных стадиях причиной повышения артериального давления служит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. При длительном сохранении артериальной гипертензии начинают преобладать факторы повышения активности симпатической нервной системы, подавления активности вазодепрессорных почечных субстанций и нарушения тонуса периферических сосудов. Гипертензия при почечных паренхиматозных болезнях в большой степени связана с нарушением экскреции натрия и воды, утратой способности периферических и почечных артериол

Для корреспонденции:

Цыгин Алексей Николаевич, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения нефрологии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62
 Телефон: (095) 134-0449

Статья поступила 27.08.2002 г., принята к печати 24.12.2002 г.

к ауторегуляции, т.е. с развитием неспособности к вазодилатации в ответ на повышение объема экстрацеллюлярной жидкости и повышение сердечного выброса за счет симпатотонических эффектов [7, 8].

Существенными факторами, усугубляющими артериальную гипертензию, являются эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся нарушением нормальной архитектоники сосудистой стенки и снижением выработки вазодилатирующих субстанций, а также метаболический синдром.

Диагностические подходы к артериальной гипертензии у детей

При выраженной артериальной гипертензии следует руководствоваться правилом, согласно которому артериальное давление должно быть снижено до безопасного уровня до начала диагностических мероприятий [9].

Первичное обследование ребенка должно включать в себя развернутый анализ крови, анализы мочи, исследование ее на бактериурию, исследование сыворотки на мочевины, креатинин, электролиты, ультразвуковое исследование почек, электрокардиограмму и рентгенографию грудной клетки. По возможности выполняются двухмерная эхокардиография, нефросцинтиграфия, экскреторная урография (при отсутствии выраженной почечной недостаточности), определение содержания альдостерона и активности ренина плазмы. В большинстве случаев на основании полученных данных удается определить наиболее вероятную группу заболеваний, вызвавших повышение артериального давления, а также получить информацию о давности гипертензии по степени гипертрофии миокарда левого желудочка [3, 5]. Последняя выявлялась нами у 70% детей с нефрогенной артериальной гипертензией.

Дальнейшая диагностическая тактика может носить более направленный характер: при наличии признаков инфекции мочевыводящих путей выясняется ее возможная связь с пузырно-мочеточниковым рефлюксом или обструкцией мочевыводящих путей. С этой целью проводится рентгеноурологическое обследование с первоочередным выполнением микционной цистоуретрографии. Артериальной гипертензии сопутствуют очаги пиелонефритического сморщивания почек, выявляемые статической нефросцинтиграфией с ^{99}Tc -DMSA.

При подозрении на гломерулярные заболевания, помимо общепринятых клинических и биохимических тестов, целесообразно исследование сыворотки на антистрептолизин-О для исключения острого постстрептококкового гломерулонефрита и на маркеры системной красной волчанки. Определение антигена вируса гепатита В проводится для исключения вторичного гломерулонефрита, чаще всего мембранозного типа, при гепатит-В-вирусной инфекции. Большой информативностью обладает нефробиопсия, позволяющая определить не только тип гломерулярного поражения, но и оценить степень сохранности почечной паренхимы и интенсивность нефросклероза.

Диагностика реноваскулярных заболеваний как причины артериальной гипертензии основывается на доплеровском ультразвуковом исследовании как скрининг-методе с последующим радиоизотопным и рентгеновским исследованием. При обнаружении на урограммах асимметрии размеров почек, когда одна из них меньше контралатеральной более чем на 20%, если запаздывает ее контрастирование и последующее вы-

Таблица 1. Критерии артериальной гипертензии у детей

Возраст	Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	
	умеренная гипертензия	выраженная гипертензия
7 дней	> 96	> 106
8–30 дней	> 104	> 110
младше 2 лет	> 112	> 118
3–5 лет	> 116	> 124
6–9 лет	> 122	> 130
10–12 лет	> 126	> 134
13–15 лет	> 136	> 144
16–18 лет	> 142	> 150

ведение контрастного вещества, возникает подозрение на стеноз почечной артерии, наиболее частой причиной которого у детей является фибромускулярная гиперплазия. При изотопной ренографии в этих случаях имеет место более пологий тип кривой на стороне стеноза, усиливающийся при пробе с каптоприлом. Диагноз окончательно подтверждается аортографией или селективной почечной артериографией. По возможности проводится исследование активности ренина плазмы в крови, оттекающей по почечным венам. Патогномонично ее повышение на стороне стеноза.

При отсутствии признаков перечисленных групп заболеваний возникает необходимость исключения эндокринных болезней. С этой целью рекомендуется определение суточной экскреции катехоламинов, а также ванилилминдальной кислоты, электролитов, уровня альдостерона и активности ренина плазмы [3, 4].

Лечение артериальной гипертензии у детей

При выборе антигипертензивной терапии следует учитывать, что симптомы артериальной гипертензии обратно коррелируют с давностью повышения артериального давления и прямо коррелируют со степенью повышения артериального давления при остро развившейся гипертензии. При этом внезапная нормализация давления при выраженной гипертензии сопряжена с риском развития церебральных и сердечно-сосудистых осложнений, связанных с гипоперфузией. Безопасным считается первоначальное снижение давления на 30% от исходного. При избыточном снижении показано внутривенное введение изотонического раствора хлорида натрия, а в случае его неэффективности – применение симпатомиметиков (мезатон) и кортикостероидов.

Неотложную терапию артериальной гипертензии целесообразно начинать с парентерального введения препаратов [9], ввиду возможного нарушения их абсорбции в желудочно-кишечном тракте. При достижении адекватного контроля артериального давления следует незамедлительно перейти на пероральную антигипертензивную терапию во избежание риска гипотензии и для более простого дозирования препаратов. Для неотложной терапии возможно также сублингвальное назначение блокатора кальциевых каналов нифедипина. К старым способам лечения гипертонического криза относится введение 25% раствора сернокислой магнезии, однако при его использовании в сочетании с антагонистами кальция велик риск гипотензии. Применение папаверина гидрохлорида и бендазола (дибазола) не обладает достаточной эффективностью для коррекции выраженной артериальной гипертензии (табл. 2).

Терапия умеренно выраженной артериальной гипертензии должна начинаться с немедикаментозных воздействий, основ-

Таблица 2 Антигипертензивные препараты для парентерального и сублингвального применения

Препарат	Доза	Кратность введения	Эффект начало	пик	длительность
Диазоксид	1–3 мг/кг	Каждые 15 мин	1–5 мин	2–5 ч	< 12 ч
Эналаприлат	0,04–0,86 мг/кг	1 раз в день	15 мин	1–4 ч	до 24 ч
Гидралазин	10–20 мг	Каждые 6 ч	1 мин	10–90 мин	6 ч
Лабетолол	0,5 мл/кг	Каждые 10 мин	2–5 мин	5–15 мин	2–4 ч
Нитропруссид натрия	0,5–10 мкг/кг/мин	Медленная инфузия		30 с	Период инфузии
Клонидин	30–150 мкг разовая доза	Медленная инфузия или внутримышечно	10–20 мин	1–2 ч	
Фентоламин	0,05–0,1 мг/кг		30 с	2 мин	15–30 мин
Нифедипин (сублингвально)	0,25 мг/кг	Каждые 4–6 ч	10–15 мин	60–90 мин	2–4 ч
Нифедипин внутривенно (адалат)	1–5 мг за 4–8 ч	1 раз в день	10 мин	?	?

ными из которых являются ограничение потребления поваренной соли, диетическая коррекция с целью уменьшения избыточной массы, назначение лечебной физкультуры под контролем специалиста и отказ от курения у подростков.

Пероральную антигипертензивную терапию следует начинать с небольших доз во избежание избыточного снижения артериального давления. Не рекомендуется одновременно использовать препараты с одинаковым механизмом действия, так как это может привести к усилению побочных эффектов. Предпочтительной считается монотерапия одним препаратом, эффективная зачастую лишь при небольшом повышении артериального давления. Если же при достижении его терапевтической дозы контролировать давление не удастся, переходят к комбинированной терапии. Трудностью терапевтического подхода у детей с артериальной гипертензией является отсутствие контролируемых исследований эффективности большинства современных препаратов в детском возрасте, а также возрастные ограничения, значащиеся в инструкциях производителей.

До начала 80-х годов XX века последовательность назначения антигипертензивных препаратов выглядела следующим образом. Начиналось лечение с диуретика, обычно тиазидового ряда, за исключением случаев повышения уровня сывороточного креатинина, когда используются петлевые диуретики (фуросемид). При отсутствии эффекта присоединялся β-адреноблокатор (пропранолол). Если и это не приводило к адекватному контролю артериального давления, добавлялся периферический вазодилататор (гидралазин). В большинстве случаев такой подход приводил к удовлетворительным результатам, однако частота побочных явлений данной терапии была весьма высока [10].

В настоящее время все более часто применяются блокаторы кальциевых каналов и ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента, ставшие фактически препаратами выбора из-за сравнительно редких побочных эффектов, высокой эффективности с улучшением качества жизни больных [10, 11]. Нежелательно одновременное использование β-блокаторов и блокаторов кальциевых каналов, так как препараты обе-

их групп снижают сократимость миокарда, что может привести к застойной сердечной недостаточности (табл. 3).

Редко в детском возрасте применяются ганглиоблокаторы и центральный α-адреномиметик клонидин (клофелин), что связано с относительно невысокой эффективностью и побочными явлениями последнего, наиболее серьезным из которых считается феномен «рикошетной» гипертензии на фоне резкой отмены.

Существенную помощь в выборе антигипертензивной терапии может оказать ультрасонографическое определение типа центральной гемодинамики (гипер-, нормо- и гипокинетический) и варианта гипертрофии миокарда (эксцентрическая или концентрическая) [7]. При концентрической гипертрофии и гипокинетическом типе вероятен эффект периферических вазодилататоров и β-адреноблокаторов. В случае гиперкинетического кровообращения с эксцентрической гипертрофией и признаками объемной перегрузки целесообразно назначение диуретиков. Ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента обладают универсальной эффективностью [7, 11].

Помимо эффективного контроля артериального давления, препараты группы ингибиторов ангиотензинконвертирующего фермента способствуют устранению гиперфильтрации и повышенного гидростатического давления в клубочковых капиллярах, что обеспечивает снижение протеинурии, уменьшение выраженности нефротического синдрома и замедляет прогрессирование заболевания вне зависимости от антигипертензивного эффекта [12, 14].

Все чаще предпочтение отдается препаратам пролонгированного действия из-за более мягкого эффекта, наступающего постепенно и продолжающегося не менее 24 ч. К послед-

Таблица 3 Антигипертензивные препараты для перорального применения

Фармакологическая группа	Препарат	Суточная доза
β-Адреноблокаторы	Пропранолол (анаприлин, обзидан)	1–12 мг/кг
	Атенолол (тенормин)	1–4 мг/кг
	Метопролол	100–150 мг
	Надолол (коргард)	1 мг/кг
Вазодилататоры	Гидралазин (апрессин)	100–200 мг
	Миноксидил (лонитен)	0,1–2 мг/кг
	Празозин (минипресс, адверзутен)	10–20 мг/кг
	Метилдопа (допегит, альдомет)	10 мг/кг
Ганглиоблокаторы	Гуанетидин (исмелин)	0,2 мг/кг
	Калтоприл (капотен)	0,3–5 мг/кг
	Эналаприл (энап, энам, эднит, ренитек)	0,1–0,5 мг/кг
	Антагонисты рецепторов к ангиотензину II	До 50 мг
Блокаторы кальциевых каналов	Лазартан (козаар)	До 80 мг
	Валсартан (диофан)	0,25–2 мг/кг
	Нифедипин (коринфар, кордафен, прокардия)	До 80 мг
	Верапамил (калан, изоптин, финоптин)	До 5 мг
Центральные α-адреномиметики	Амлодипин (норваск, нормодипин)	0,02–0,05 мг/кг
	Клофелин (клонидин, гемитон)	До 0,2 мг
	Моксонидин (физиотенз, цинт)	1–4 мг/кг
	Гидрохлоротиазид (гипотиазид)	0,5–15 мг/кг
Блокаторы центральных имидазольных рецепторов	Фуросемид (лазикс)	1–3 мг/кг
	Спиронолактон (верошпирон)	1–3 мг/кг

Таблица 4. Противопоказания и побочные эффекты антигипертензивных препаратов

Препарат	Противопоказание	Побочный эффект
β-Адреноблокаторы	Бронхиальная астма (кроме атенолола), кардиогенный шок, синусовая брадикардия, болезни печени, сахарный диабет	Брадикардия, АВ-блокада, застойная сердечная недостаточность, расстройства центральной нервной системы, рвота, диарея
Вазодилататоры	Тахикардия, феохромоцитомы, специфическая гиперчувствительность	Тахикардия, гипотензия, тошнота, головная боль, задержка натрия, асцит, гипертрихоз (миноксидил)
Ганглиоблокаторы	Феохромоцитомы, болезни печени, пептическая язва, застойная сердечная недостаточность	Летаргия, слабость, дисфункция печени, Кумбс-позитивная гемолитическая анемия
Ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента	Гиперкалиемия, депрессия, костномозгового кроветворения, двусторонний стеноз почечных артерий, выраженная почечная недостаточность	Гиперкалиемия, протеинурия, нейтропения, гиперазотемия
Блокаторы кальциевых каналов	Сочетание с β-блокаторами, циметидином, фентанилом	Вазодилатационный синдром, тахикардия. Для верапамила – брадикардия, дисфункция печени
Клонидин (клофелин)	Депрессия, синдром Рейно	Сухость во рту, седативный эффект, синдром Рейно
Диуретики	Электролитные расстройства, острая почечная недостаточность, гиповолемия, дегидратация	Электролитные расстройства, гиповолемия, гипотензия

ним относятся препараты группы ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента – эналаприл, периндоприл и моноприл, α-адреноблокатор атенолол (тенормин) и антагонист кальция амлодипин (норваск, нормодипин). Последний с успехом применялся и при лечении выраженной артериальной гипертензии, в том числе и у детей раннего возраста. Удобство дозирования амлодипина связано с тем, что препарат растворим в воде [15–18]. Из препаратов с диуретическим эффектом все чаще назначается индапамид (арифон). Особым преимуществом пролонгированных форм считается отсутствие выраженных колебаний артериального давления в течение суток, являющееся одним из основных условий в лечении и предотвращении гипертрофии миокарда и цереброваскулярных осложнений.

В последние годы накапливаются данные об эффективности использования у детей антагонистов рецепторов к ангиотензину II. Препарат данной группы козаар (лазартан) с успехом применяется у взрослых в дозе 50 мг в сутки. При этом отмечается меньшее количество побочных эффектов, чем у препаратов группы ингибиторов ангиотензинконвертирующего фермента. Изучается действие комбинации этих двух групп препаратов.

Относительно недавно вошли в терапевтическую практику блокаторы центральных имидазолиновых рецепторов (моксонидин), снижающие вазопрессорный эффект симпатотонического характера, однако опыт их применения у детей и подростков отсутствует.

Противопоказания и побочные эффекты антигипертензивных препаратов представлены в табл. 4.

Целью коррекции артериальной гипертензии при заболеваниях почек является предотвращение органических поражений, в том числе замедление прогрессирования нефропатии. Согласно современным воззрениям, для этого требуется обеспечение стойкой нормализации артериального давления в пределах средне- или нижненормального, а не верхненормального уровня, как считалось ранее. Лечение артериальной гипертензии должно носить плановый и непрерывный характер, от чего в большой степени зависит выживаемость и качество жизни больных.

Следует отметить, что дальнейшее совершенствование антигипертензивной терапии у детей затруднено отсутствием опыта применения многих групп препаратов, а также ограничениями использования у детей, значащимися в аннотациях фирм-производителей. Данная проблема может быть решена проведением многоцентровых испытаний препаратов при поддержке фармацевтических компаний.

Литература

- Bonilla-Felix M A., Yetman R J., Portman R J. Epidemiology of hypertension. In: Pediatric Nephrology, Eds. T M Barratt, E D Avner, W E Harmon, 4-th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore 1999, 959–986.
- Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children. Pediatrics 1987, 79: 1–25
- Swinford R.D., Ingelfinger J.R. Evaluation of hypertension in childhood diseases. In: Pediatric Nephrology Eds: M Barratt, E D Avner, W E Harmon, 4-th edition Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore 1999, 1007–1030
- Loggie J M H. Hypertension in children. Heart disease and stroke 1994; 3: 147–154.
- Mendoza S A. Hypertension in infants and children. Nephron 1990; 54: 289–295
- Flynn J T. Neonatal hypertension: diagnosis and management. Pediatr Nephrol 2000, 14: 332–341
- Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. М. 1997; 400
- Шулутко Б.И. Артериальная гипертензия 2000. СПб. ПЕНКОР 2001, 382
- Houston M C. Pathophysiology, clinical aspects and treatment of hypertensive crises. Progress in Cardiovasc Dis 1989; 32: 99–148
- Feld L G., Waz W.R. Treatment of Hypertension. In: Pediatric Nephrology, Eds T M Barratt, E D Avner, W E Harmon, 4-th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore 1999, 1031–1049
- Temple M E., Nahata M C. Treatment of pediatric hypertension. Pharmacotherapy 2000, 20: 140–150
- Soegrel M., Verho M., Wuhl E., et al. Effect of ramipril on ambulatory blood pressure and albuminuria in renal hypertension. Pediatr Nephrol 2000; 15: 113–118.
- Proesmans W., Van Wambeke I., Van Dyck M. Long-term therapy with enalapril in patients with nephrotic-range proteinuria. Pediatr Nephrol 1996, 10: 587–589
- Delucci A., Cano F., Rodriguez E., et al. Enalapril and prednisone in children with nephrotic range proteinuria. Pediatr Nephrol 2000, 14: 1088–1091
- Sorof J M. Systolic hypertension in children: benign or beware? Pediatr Nephrol 2001, 16: 517–525
- Tallian K B., Nahata M C., Turman M A., et al. Efficacy of amlodipine in pediatric patients with hypertension. Pediatr Nephrol 1999, 13: 304–310
- Flynn J.T., Pasko D.A. Calcium channel blockers: pharmacology and place in therapy of pediatric hypertension. Pediatr Nephrol 2000; 15: 302–316
- Rogan J.W., Lyszkiewicz D A., Blowey D., et al. A randomized prospective crossover trial of amlodipine in pediatric hypertension. Pediatr Nephrol 2000; 14: 1083–1087