

УДК 616.152.118-008.9-053.32-08-039.72

DOI: 10.22141/2224-0586.2.97.2019.161655

Танцюра Л.Д., Кисельова І.В.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна
Міська дитяча клінічна лікарня № 1, м. Київ, Україна

Метаболічний алкалоз у недоношеної новонародженої дитини

Резюме. Описано випадок метаболічного алкалозу у недоношеної новонародженої дитини, яка перебувала у відділенні інтенсивної терапії з приводу основного захворювання, пов'язаного з незрілістю легень. Виявлений при плановій оцінці кислотно-лужного стану метаболічний алкалоз був хлоридрезистентним, що потребувало проведення додаткових обстежень з метою діагностики причин, які його викликали.

Ключові слова: метаболічний алкалоз; гіперальдостеронізм; новонароджені; інтенсивна терапія; клінічний випадок

Вступ

Метаболічний алкалоз є рідкісною патологією в ранньому неонатальному періоді у недоношених новонароджених нехірургічного профілю. Небезпека метаболічного алкалозу криється в підвищенні спорідненості гемоглобіну до кисню та зміщенні кривої дисоціації оксигемоглобіну вліво, що ускладнює віддачу кисню тканинам з імовірним розвитком тканинної гіпоксії. Причинами розвитку метаболічного алкалозу у новонароджених дітей можуть бути порушення з боку ендокринної системи, шлунково-кишкового тракту (ШКТ), нирок, метаболічні розлади, а також захворювання матері та вплив зовнішніх факторів.

Клінічний випадок

Недоношена дитина, народжена у термін 29 тижнів з масою тіла 870 г, знаходилась у неонатальному відділенні інтенсивної терапії з приводу респіраторного дистрес-синдрому новонароджених. Одразу після народження був введений сурфактант ендотрахеально та проводилась допоміжна штучна вентиляція легень (ШВЛ). При FiO_2 0,21–0,3 та дихальному об'ємі 6–7 мл/кг показники кислотно-лужного стану (КЛС) і газовий склад крові залишалися задовільними.

У перші декілька днів життя спостерігалась тенденція до гіпернатріємії зі збільшенням концен-

трації натрію до 148–152 ммоль/л. Після відміни розчинів, що містять натрій, у складі інфузійної терапії рівень натрію в плазмі крові знизився до норми. В подальшому порушень балансу натрію не фіксувалось. Дитина годувалась адаптованою молочною сумішшю через шлунковий зонд та отримувала часткове парентеральне харчування.

У віці 7 днів життя при плановому дослідженні КЛС отримали дані, що свідчили про метаболічний алкалоз: $\text{pH} = 7,52$, $\text{P}_v\text{O}_2 = 46$ мм рт.ст., $\text{P}_v\text{CO}_2 = 43,7$ мм рт.ст., $\text{HCO}_3^- = 35,4$ ммоль/л, $\text{BE} = +11,0$ ммоль/л, $\text{S}_v\text{O}_2 = 85,5\%$. На цьому етапі не було клінічних даних ні за хронічну гіперкапнію, ні за втрати зі ШКТ, що могло б призвести до метаболічного алкалозу. Але в плазмі крові були виявлені помірно знижені концентрації іонів хлору (92 ммоль/л) та калію (3,3 ммоль/л), які після корекції повернулись до норми протягом доби. Незважаючи на нормалізацію показників хлору та калію, у дитини зберігався стійкий метаболічний алкалоз. Концентрація лактату в плазмі крові знаходилась в межах норми (1,2 ммоль/л).

Враховуючи нормальні показники електролітів у плазмі крові в подальшому і відсутність гіповолемії та втрат із ШКТ, були запідозрені ендокринні причини метаболічного алкалозу, і в першу чергу — гіперальдостеронізм як найчастіша причина. При дослідженні концентрації альдостерону у

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состояний»), 2019

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2019

Для кореспонденції: Танцюра Людмила Дмитрівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри дитячої анестезіології та інтенсивної терапії, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: nicu72.anesth@gmail.com
For correspondence: Liudmyla Tantsiura, PhD, Associate Professor at the Department of Paediatric Anaesthesiology and Intensive Therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: nicu72.anesth@gmail.com

плазмі крові отриманий результат 76,3 нг/дл (при референтних значеннях 7–30 нг/дл). Ендокринолог підтвердив наявність у дитини гіперальдостеронізму та рекомендував дослідження концентрації реніну в плазмі та визначення співвідношення альдостерон/ренін. Отримані дані стали підставою для призначення спіронолактону, який є антагоністом альдостерону і калійзберігаючим діуретиком.

До того часу у дитини були виявлені переконливі ознаки бронхолегеневої дисплазії, у зв'язку з чим призначений короткий 3-денний курс глюкокортикоїдів. На фоні терапії спіронолактоном та дексаметазоном протягом 2–3 діб показники КЛС нормалізувались. А через 5 діб дитину успішно екстубували та перевели на неінвазивну вентиляцію легень. У зв'язку із збереженням залежності від 30–40% кисню протягом 7 діб неінвазивної респіраторної підтримки дитині був повторно призначений короткий курс дексаметазону згідно з протоколом лікування бронхолегеневої дисплазії. Потім дитина була успішно відлучена від респіратора і додаткової подачі кисню. Терапія спіронолактоном продовжувалась протягом усього періоду лікування.

Після другого курсу глюкокортикоїдів з'явилась стійка тенденція до підвищеного артеріального тиску (АТ). Дитині був призначений еналаприл, що дозволило підтримувати АТ в межах нормальних вікових значень. Через 3 доби після відміни респіраторної підтримки стан дитини за основним за-

хворюванням покращився, і дитина не потребувала подальшого перебування у відділенні інтенсивної терапії. Залишались тільки підвищення альдостерону і реніну в крові та помірна артеріальна гіпертензія. Дитину переведено у відділення патології новонароджених, з рекомендаціями продовжувати терапію спіронолактоном та еналаприлом.

Перед переводом отримали наступні дані: альдостерон > 100 нг/дл, ренін активний — 469,8 нг/л (референтні значення — 7,54–42,3 нг/л). Тобто концентрація альдостерону в динаміці збільшилась та виявлений високий рівень реніну в плазмі крові. При цьому показники КЛС на той час були в нормі та стабільні. Сечовина й креатинін залишалися в нормі протягом усього періоду госпіталізації у відділенні інтенсивної терапії. За даними ультразвукового дослідження нирок та кровотоку в ниркових судинах патології не спостерігалось. Оскільки дитина продовжувала отримати антигіпертензивні ліки, в подальшому доцільне проведення дообстеження з метою виявлення причин гіперренінемії та гіперальдостеронізму.

Обговорення

У наведеному клінічному випадку метаболічний алкалоз був виявлений у недоношеної новонародженої дитини на 7-му добу життя, це свідчить про те, що алкалоз був обумовлений патологією з боку організму дитини, а не впливом стану здоров'я матері.

Таблиця 1. Динаміка показників лабораторних досліджень на різних етапах лікування у відділенні інтенсивної терапії

День життя	pH	P _v O ₂ , мм рт.ст.	P _v CO ₃ , мм рт.ст.	HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	BE, ммоль/л	S _v O ₂ , %	Na ⁺ , ммоль/л	K ⁺ , ммоль/л	Cl ⁻ , ммоль/л
7	7,54	44	36,9	31,9	+8,8	85,4			
7	7,52	46	43,7	35,4	+11,0	85,5	138	3,3	92
7	Корекція гіпохлоремії								
8	7,54	44	36,9	31,9	+8,8	85,4	143	3,5	103
9	7,57	66	39,1	35,7	+12,4	93,7	140	4,8	100
9	Альдостерон 76,3 нг/дл → спіронолактон								
10	7,48	49	47,7	35,1	+9,8	89,1	144	4,0	104
11	Бронхолегенева дисплазія → дексаметазон (1-й курс)								
11	7,38	38	53,3	32,1	+5,4	70,1	–	–	–
16	Екстубація → неінвазивна ШВЛ								
16	7,36	43,0	50,5	28,5	+1,9	75,9	138	5,7	99
23	Бронхолегенева дисплазія → дексаметазон (2-й курс)								
23	7,35	61	49,6	21,4	–2,6	89,8	139	4,2	101
25	Успішна відміна неінвазивної ШВЛ, початок реєстрації артеріальної гіпертензії → еналаприл								
29	Альдостерон > 100 нг/дл, ренін активний — 469,8 нг/л (референтні значення — 7,54–42,3 нг/л)								
29	Переведений у відділення патології новонароджених								

Компенсаторна реакція на метаболічний алкалоз може проявлятися у пригніченні дихання з підвищенням в результаті PCO_2 . Крім того, згідно із законом електронейтральності, при метаболічному алкалозі спостерігається вихід протонів водню з клітин в обмін на іони калію, що може призвести до гіпокаліємії. У наведеному випадку у дитини вентиляція та рівень PCO_2 контролювались допомогою ШВЛ, а інфузійна терапія включала у своєму складі калій, тому гіперкаліємія та гіпокаліємія коригувались навіть при незначних коливаннях. Ми також не спостерігали гіпокальціємії, яка теж може виникати при метаболічному алкалозі та призводити до розвитку депресії серцево-судинної системи і нервово-м'язових порушень [1–3].

Залежно від етіології метаболічний алкалоз поділяють на хлоридчутливий — який коригується при надходженні іонів хлору в організм, та хлоридрезистентний — який не відповідає на додаткове введення іонів хлору. Причинами хлоридчутливого метаболічного алкалозу є: втрати рідини через ШКТ (блювання, відкритий шлунковий зонд, хлоридна діарея), застосування діуретиків, постгіперкаліємічний стан, муковісцидоз. У наведеному випадку після корекції гіпохлоремії нормалізації рН крові не виникало, отже, алкалоз був розцінений як хлоридрезистентний. А однією з основних причин такого стану розглядається гіперальдостеронізм [1, 2].

Альдостерон підсилює екскрецію калію та іонів водню, що сприяє розвитку гіпокаліємії та метаболічного алкалозу. Крім того, альдостерон діє на дистальні каналці нирок та викликає затримку натрію і води, таким чином, збільшується об'єм крові, що циркулює, та артеріальний тиск. Регуляція синтезу та секреції альдостерону здійснюється переважно ангіотензином II, внаслідок чого альдостерон вважають частиною ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Основні фізіологічні ефекти альдостерону полягають в підтримці водно-електролітного обміну [4].

Первинний гіперальдостеронізм являє собою групу розладів, при яких реєструється неадекватно висока продукція альдостерону, незалежно від концентрації натрію в плазмі крові, відносно незалежно від основних регуляторів секреції (ангіотензин II, концентрація калію в плазмі) та не пригнічується навантаженням натрієм. Такий неадекватний синтез альдостерону викликає артеріальну гіпертензію, ураження серцево-судинної системи, затримку натрію, зниження рівня реніну в плазмі крові та підвищену екскрецію калію. Причинами первинного гіперальдостеронізму є аденома наднирників, одно- або двобічна гіперплазія наднирників, а в рідкісних випадках — карцинома наднирників або спадково обумовлений сімейний гіперальдостеронізм. Первинний гіперальдостеронізм

відомий також як синдром Конна, на честь дослідника, який первісно описав розлад, його поширеність та лікування [5].

Таким чином, первинний гіперальдостеронізм є ренін-незалежним збільшенням синтезу альдостерону. При диференціальній діагностиці первинного гіперальдостеронізму важливо враховувати такий стан, як вроджена гіперплазія наднирників [6]. Термін «вроджена гіперплазія наднирників» охоплює групу автосомно-рецесивних розладів, кожен з яких пов'язаний із дефіцитом ферменту, який бере участь у синтезі кортизолу та альдостерону, або обох. Дефіцит 21-гідроксилази, що виникає в результаті мутацій або делецій гена *CYP21A*, є найбільш поширеною формою вродженої гіперплазії наднирників, на яку припадає більше 90 % випадків [7].

Як у хлопчиків, так і у дівчат з дефіцитом 11-гідроксилази на 2–3-му тижні життя може виникати криза з втратою солей (так звана сільвтрачаюча форма); у подальшому в таких пацієнтів розвивається гіпертензія, гіпокаліємічний алкалоз або обидва ці стани. Гіпертонічні форми гіперплазії наднирників (дефіцит 11-бета-гідроксилази та 17-альфа-гідроксилази) пов'язані зі зниженою концентрацією активного реніну та часто — з гіпокаліємією. Сільвтрачаюча форма вродженої гіперплазії наднирників характеризується низькою концентрацією альдостерону в плазмі крові, гіпонатріємією, гіперкаліємією та підвищеною активністю реніну в плазмі крові, що вказує на гіповолемію [7].

«Вторинний гіперальдостеронізм» — це збірний термін для різноманітної групи порушень, що характеризуються фізіологічною активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи як гомеостатичного механізму, призначеного для підтримки концентрації електролітів в плазмі крові або об'єму крові, що циркулює. При нормальній функції нирок це може призвести до гіпокаліємії [6].

Для диференціальної діагностики первинного та вторинного гіперальдостеронізму необхідно оцінити рівень реніну в крові та альдостерон-ренінове співвідношення. На ці показники впливає багато факторів, які необхідно враховувати при інтерпретації результатів [6]. Ренін синтезується в юктагломерулярному апараті нирок, він є компонентом ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, основне призначення якої полягає в регуляції артеріального тиску та водно-сольового обміну [4].

Вторинний гіперальдостеронізм можна поділити на дві категорії: асоційований із гіпертензією та без гіпертензії. Перша категорія включає реноваскулярну гіпертензію, яка виникає в результаті гіпоперфузії нирок, що призводить до активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Найчастішими причинами стенозу ниркової артерії у дітей є фібром'язова гіперплазія та

нейрофіброматоз. Гіпокаліємія може виникати у 20 % пацієнтів з цією патологією [6].

Гіперреніємія та вторинний альдостеронізм були зареєстровані у пацієнтів з феохромоцитомою, ймовірно, в результаті функціонального стенозу ниркової артерії. Пухлини, які продукують ренін, дуже рідкісні, при них відмічаються високі рівні активного реніну в плазмі крові (до 50 нг/мл/год), часто з підвищеним співвідношенням прореніну до реніну. Пухлини зазвичай мають походження з нирок та включають пухлини Вільмса та нирково-клітинний рак [6].

Вторинний гіперальдостеронізм за відсутності гіпертензії виникає в результаті гомеостатичних спроб підтримки концентрації натрію, об'єму крові, що циркулює, або зниження концентрації калію. Клінічні стани, при яких це виникає, включають діарею, підвищене потовиділення, стани з низьким серцевим викидом та гіпоальбумінемію внаслідок нефротичного синдрому або захворювань печінки та нирок. Вторинний гіперальдостеронізм може також розвиватись у новонароджених дітей [6].

Мінералокортикоїдна залежність реабсорбції натрію збільшена у неонатальному періоді та молодшому дитячому віці. Це виникає тому, що реабсорбція натрію та води проксимальними канальцями найменш ефективна у ранньому дитячому віці, що призводить до збільшення навантаження натрію та води на рівні дистальних ниркових канальців [6].

Оскільки реабсорбція натрію та води з дистальних канальців опосередкована ренін-ангіотензин-альдостероновою системою, у новонародженої дитини рівень активного реніну в плазмі крові приблизно в 10–20 разів вище, ніж у дорослої людини. Відповідно, у новонароджених спостерігається відносно збільшення швидкості продукції альдостерону (> 300 мкг/м²/день порівняно з 50 мкг/м²/день у дорослих) та концентрації альдостерону в плазмі. Це збільшення в ранньому віці пояснює, чому у маленьких дітей проявляються клінічні симптоми гіперальдостеронізму, які поступово зменшуються з віком [6].

У наведеному випадку причиною збільшеної концентрації альдостерону є гіперреніємія. При поєднанні підвищеного рівня реніну та підвищеного рівня альдостерону в плазмі крові можна говорити про вторинний гіперальдостеронізм, однією з причин якого є фізіологічні механізми та особливості розвитку недоношеної дитини. Проте для недоношених новонароджених більшою мірою характерний розвиток метаболічного ацидозу, оскільки нирки погано реабсорбують гідрокарбонат. До того ж нівелювання метаболічного алкалозу було досягнуте при призначенні спіронолактону та з невеликим інтервалом — дексаметазону.

Спіронолактон є антагоністом альдостерону, який конкурентно інгібує зв'язування альдостерону з рецепторами. Спіронолактон конкурує за рецепторні ділянки у дистальних ниркових канальцях та збільшує екскрецію води, зберігаючи при цьому іони калію та водню, які необхідні для відновлення кислотно-лужного балансу.

Призначення дексаметазону ефективно при вродженій гіперплазії наднирників та при глюкокортикоїд-незалежному гіперальдостеронізмі (сімейний гіперальдостеронізм I типу). Проте в наведеному випадку глюкокортикоїд призначався коротким курсом (три доби).

Висновки

Метаболічний алкалоз погіршує доставку кисню тканинам, викликає тканинну гіпоксію, пригнічує самостійне дихання пацієнта, негативно впливає на роботу серцево-судинної системи та нервово-м'язову провідність. Усі ці фактори ускладнюють відлучення пацієнта від ШВЛ і тим самим збільшують ризик подальшого ураження легень, подовжують строки госпіталізації та вартість терапії. Диференціальна діагностика хлоридрезистентного метаболічного алкалозу вельми складна та потребує залучення суміжних спеціалістів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. *Pediatric Metabolic Alkalosis*. <https://emedicine.medscape.com/article/906819-overview>.
2. Ashfaq Hasan. *Handbook of Blood Gas/Acid-Base Interpretation / Ashfaq Hasan*. — Second Edition. — Springer-Verlag London, 2013. — P. 687.
3. Cockerill Gillian. *Essential fluid, electrolyte, and pH homeostasis / Gillian Cockerill, Stephen Reed*. — Wiley-Blackwell, 2012. — P. 735. — Includes bibliographical references and index.
4. Guyton, Arthur C. *Textbook of medical physiology / Arthur C. Guyton, John E. Hall*. — 13th ed. — Elsevier, 2016. — P. 1046. — Includes bibliographical references and index.
5. John W. Funder, Robert M. Carey, Franco Mantero, M. Hassan Murad, Martin Reincke, Hirotaka Shibata, Michael Stowasser, William F. Young; *The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. — 2016 May. — Vol. 101(5). — P. 1889-1916. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4061>.
6. *Hyperaldosteronism: Background, Pathophysiology, Etiology*. <https://emedicine.medscape.com/article/920713-over-view#a3>.
7. *Congenital Adrenal Hyperplasia: Background, Pathophysiology, Etiology*. <https://emedicine.medscape.com/article/919218-overview>.

Отримано 13.01.2019 ■

Танцюра Л.Д., Киселева И.В.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина
Городская детская клиническая больница № 1, г. Киев, Украина

Метаболический алкалоз у недоношенного новорожденного ребенка

Резюме. Представлен случай метаболического алкалоза у недоношенного ребенка, находившегося в отделении интенсивной терапии по поводу основного заболевания, связанного с незрелостью легких. Обнаруженный при плановой оценке кислотно-основного состояния метаболический алкалоз оказался хлорид-

резистентным и потребовал проведения обширного дополнительного обследования с целью диагностики вызвавших его причин.

Ключевые слова: метаболический алкалоз; гиперальдостеронизм; новорожденные; интенсивная терапия; клинический случай

L.D. Tantsiura, I.V. Kyselova

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine
Municipal Children's Hospital 1, Kyiv, Ukraine

Metabolic alkalosis in a premature neonate

Abstract. The article presents a clinical case of metabolic alkalosis in a premature newborn with lung immaturity, who was treated in the neonatal intensive care unit. The metabolic alkalosis was found during the planned assessment of the acid-base balance, and it turned out to be chloride-resistant

one. That's why it required an extensive additional examination of a newborn in order to diagnose causes of metabolic alkalosis.

Keywords: metabolic alkalosis; hyperaldosteronism; newborns; intensive care; clinical case report