НИЗКОРЕНИНОВАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ТЕРАПИИ ТРИПТОРЕЛИНОМ ГОНАДОТРОПИНЗАВИСИМОГО ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

Хабибуллина Д.А., Карева М.А., Калинин Н.Ю.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва

Введение: Гонадотропинзависимая форма ППР обусловлена преждевременной активацией механизма импульсной секреции гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) вследствие функциональных и/или органических поражений ЦНС, что приводит к преждевременному высвобождению лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, и развитию клинической картины истинного полового созревания.

Препаратами выбора в лечении центральных форм ППР являются агонисты ГнРГ.

Данные препараты имеют доказанную эффективность, хороший профиль безопасности, минимальные побочные эффекты в отсутствии тяжелых отдаленных последствий.

Среди крайне редких, единично описанных в литературе нежелательных реакций выделяют эпифизеолиз головки бедренной кости (от 0,33: 100000 до 24,5: 100000 случаев), идиопатическую внутричерепную гипертензию или псевдоопухоль головного мозга (от 0,8: 100000 до 2,2: 100000 случаев), анафилактические реакции и артериальную гипертензию [1].

Описание клинического случая (1): пациентка К. 9 лет: диагноз «идиопатическое гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие» установлен в возрасте 3 лет 4 месяцев на основании картины прогрессирующего полового развития, ускорения темпов роста и костного созревания и результатов пробы с аналогом ГнРГ (максимальный выброс ЛГ 32,5 Ед/л на 60 мин.), инициирована терапия агонистами ГнРГ (Трипторелин) в дозе 3,75 мг с интервалом 1 раз в 28 дней с положительным эффектом. В 9 лет впервые зафиксирована артериальная гипертензия (АГ) до 150/100 мм рт.ст. По результатам комплексного обследования (ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ почек, МСКС брюшной полости и забрюшинного пространства) и клинически данных исключены кардиальные и вазо-ренальные причины АГ. В гормональном профиле выявлены неопределяемые уровни прямого ренина (<0,5 мЕд/л) при нормальных показателях электролитов (калий 4,2 ммоль/л, натрий 140 ммоль/л) и альдостерона (314-347 пмоль/л). По результатам МСКТ надпочечников данных за наличие объемных образований/узелковой гиперплазии не получено. Учитывая результаты проведенного обследования, АГ расценена как осложнение терапии Трипторелином. В связи с чем терапия Трипторелином была отменена и инициирована пробная терапия антагонистом минералкортикоидных рецепторов (Спиринолактон).

При обследовании через 3 месяца отмечалась тенденция к нормализации артериального давления (АД) и показателей ренина (10,69 мЕд/л). При этом по данным СМАД в динамике сохранялись эпизоды подъема АД в дневные и ночные часы. При повторном обследовании через 6 мес отмечена нормализация АД, терапия Спиринолактоном была отменена.

Описание клинического случая (2): пациент А. 11 лет наблюдается в детском отделении ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с диагнозом «Гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие, гипоталамическая гамартома» с 1,5 лет, тогда же инициирована терапия аналогом ГнРГ (Трипторелин) в дозе 3,75 мг 1 раз в 21 день. С 6 ти летнего возраста впервые зафиксированы подъемы АД, по поводу чего обследован в 9 летнем возрасте -

выявлено снижение ренина до 0,5 мМЕ/мл при высоконормальном уровне альдостерона (768 пмоль/л) и низконормальном уровне калия (3,3 ммоль/л). На фоне пробы с изотоническим раствором

хлорида натрия наблюдалось снижение уровня альдостерона менее 50% от исходного (527 пмоль/л), что свидетельствовало в пользу первичного гиперальдостеронизма. В результате комплексного обследования убедительных данных за органическую патологию со стороны почек и надпочечников не получено. Для исключения гипертонических форм ВДКН проведено исследование спектра стероидных гормонов методом тандемной хроматомасс-спектрометрии, по результатам которого данных за нарушения стероидогенеза не выявлено. Также для исключения глюкокортикоидподавляемого гиперальдостеронизма проводилось пробное лечение дексаметазоном, на фоне приема которого снижения АД не наблюдалось, что позволило исключить диагноз. Исходя из результатов проведенного обследования, была инициирована терапия Спиронолактоном на фоне отмены Трипторелина.

При контрольном обследовании через 12 месяцев, на фоне отмены Трипторелина и Спиронолактона отмечена нормализация показателей АД, уровней ренина и альдостерона.

Выводы: патофизиологические механизмы развития АГ на фоне терапии пролонгированными агонистами ГнРГ не установлены. Существующая гипотеза, согласно которой возможной причиной повышения АД является гипоэстрогемия и, как следствие, изменения диаметра артериол, индуцируемые в ходе патогенетического лечения, в педиатрической практике является маловероятной.

Мы предполагаем, что пролонгированные аналоги ГнРГ у некоторых пациентов могут вызывать эффект избытка минералокортикоидов либо за счет их прямого действия на минералокортикоидные рецепторы, либо за счет стимуляции или изменения метаболизма стероидов, приводящих к эффекту гиперальдостеронизма.

Несмотря на неустановленный механизм и редкость развития такого осложнения как АГ, контроль уровня АД рекомендован всем детям, находящимся на терапии аналогами ГнРГ [2,3].

Список литературы:

1. De Sanctis V, Soliman AT, Di Maio S, Soliman N, Elsedfy H. Long-term effects and significant Adverse Drug Reactions (ADRs) associated with the use of Gonadotropin-Releasing Hormone analogs (GnRHa) for central precocious puberty: a brief review of literature. *Acta Biomed.* 2019 Sep 6;90(3):345-359. doi: 10.23750/abm.v90i3.8736. PMID: 31580327; PMCID: PMC7233750
2. Palma L, Gaudino R, Cavarzere P, Antoniazzi F. Does the risk of arterial hypertension increase in the course of triptorelin treatment? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020 Mar 26;33(3):449-452. doi: 10.1515/jpem-2018-0210. PMID: 30091950
3. Sifaki L, Cachat F, Theintz G, Chehade H. Transient Arterial Hypertension Induced by Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Treatment for Central Precocious Puberty. *Front Pediatr.* 2019 Mar 19;7:74. doi: 10.3389/fped.2019.00074. PMID: 30941336; PMCID: PMC6433848