

ПЕРВИННИЙ АЛЬДОСТЕРОНІЗМ І ВАГІТНІСТЬ

ВСТУП

Первинний альдостеронізм (ПА) – група патологічних станів, за яких утворюється надмірна кількість альдостерону. Така неадекватна продукція цього гормону призводить до патології серцево-судинної системи, насамперед – артеріальної гіпертензії (АГ), затримки натрію, зниження рівня реніну в плазмі крові та розвитку гіпокаліємії [1].

ПА вперше описав у 1953 р. М. Litynski [2], а за 2 роки – J. Conn [3]. Пізніше ПА дістав назву синдрому Кона. На сьогодні це найчастіша причина вторинної АГ, з передбачуваною поширеністю 3–6% серед усіх гіпертоніків [4, 5] і близько 20% серед осіб із тяжкою АГ [6].

АГ є дуже поширеним хронічним захворюванням, що вражає понад 1 млрд людей у всьому світі [7]. У пацієнтів молодого віку, які мають підвищений артеріальний тиск (АТ), дуже важливо приділяти увагу вторинним причинам АГ [8].

Минуло майже століття з моменту відкриття мінералокортикоїдного гормону альдостерону. Наукові дослідження дозволили з'ясувати механізми його синтезу (як ниркового, так і позаниркового), регуляції (ренін, ангіотензин II, калій, адренкортикотропін та інші чинники) і фізіологічні впливи на епітеліальні й неепітеліальні тканини [9]. Brown et al. [10] продемонстрували дуже високу біохімічно підтверджену поширеність ПА за відсутності проявів тяжкої АГ. Це дає підстави розглядати ПА не як рідкісне захворювання, а як звичайний синдром, який проявляється широким спектром тяжкості й може бути основним чинником патогенезу АГ [10].

ПА характеризується пригніченням синтезу реніну внаслідок автономної секреції альдостерону, що асоціюється з підвищенням АТ, гіпокаліємією та гіпернатріємією без розвитку набряку через підвищення рівня натрійуретичних пептидів [11].

ПА являє собою прояв реніннезалежної гіперсекреції альдостерону [12], що дотепер залишається недостатньо діагностованою причиною АГ. Такий реніннезалежний синтез альдостерону може спричинити АГ, але взаємодія з мінералокортикоїдним рецептором також зумовлює гіпокаліємію та підвищує ризик несприятливих серцево-судинних наслідків [13]. Результати багатьох досліджень вказують, що може існувати набагато більший і клінічно значущий спектр реніннезалежного

синтезу альдостерону навіть в осіб, які не мають підвищеного рівня альдостерон-ренінового співвідношення й не страждають на АГ або гіпокаліємію [14–18].

ПРИЧИНИ ПА

Найчастіше ПА спричиняється двобічною гіперплазією наднирників (ГН) – 60% випадків та альдостеронпродукувальною аденомою (АПА) – 30% випадків [1]. Двобічна ГН, або ідіопатичний альдостеронізм, здебільшого проявляється у вигляді мікронодулярної (рідко – макронодулярної) гіперплазії. АПА, відома також як аденома Кона, дещо частіше виявляється в жінок, ніж у чоловіків. Пацієнти з цією формою захворювання зазвичай молодші за осіб із двобічною ГН, а також частіше мають тяжку форму АГ, поєднану з вираженою гіпокаліємією. АПА нерідко є однією з пухлин поодиноким пухлиною < 1,5 см у діаметрі.

Пацієнти з АПА зазвичай мають більше клініко-параклінічних проявів захворювання (підвищення рівня АТ, альдостерон-ренінового співвідношення та концентрації альдостерону, гіпокаліємія) [19].

Рідше причинами ПА є однією з форм ГН, альдостеронпродукувальна карцинома і спадкові форми захворювання, як-от, наприклад, сімейний гіперальдостеронізм (СГА). Це рідкісний підтип ПА, представлений трьома формами: СГА 1-го типу, або глюкокортикоїд-пригнічувальний альдостеронізм, СГА 2-го та 3-го типів. Під час аналізу даних 300 пацієнтів із ПА у двох був діагностований СГА 1-го типу (поширеність 0,66%). 3-поміж решти 298 сімей (99 із яких виключено з дослідження через неінформативність або відмову пацієнтів, 54 сім'ї мали невизначений статус, 133 були негативні до СГА 2-го типу) у 12 діагностовано СГА 2-го типу [20].

Дослідження останніх років продемонстрували, що близько 88% аденом можуть мати мутації генів, які беруть участь у регуляції синтезу альдостерону: KCNJ5, CACNA1D, ATP1A1, ATP2B3 та CTNNA1 [21]. Мутації гена KCNJ5 трапляються приблизно у 35–50% АПА, характеризуються надмірною гіпокаліємією, великими пухлинами й частіше спостерігаються в молодому віці та в жінок монголоїдної раси [22].

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ І ДІАГНОСТИКА ПА

Надмірне утворення альдостерону призводить до збільшення об'єму плазми крові й



В.І. МЕДВЕДЬ

д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач відділення внутрішньої патології вагітних ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-4283-1211

М.Є. КИРИЛЬЧУК

д. мед. н., головний науковий співробітник відділення внутрішньої патології вагітних ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-0724-9306

А.Є. ГУСЕВА

молодший науковий співробітник відділення внутрішньої патології вагітних ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0003-3785-8425

Контакти:

Медведь Володимир Ісаакович
ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення внутрішньої патології вагітних 04050, Київ, П. Майбороди, 8
Тел.: +38 (044) 483-61-67
Email: vladimirmedved@ukr.net

ЛІКУВАННЯ НЕПЛІДНОСТІ ТА ВАГІТНІСТЬ

підвищення периферичного опору судин, що лежить в основі розвитку резистентної ГА.

ПА може проявлятися гіпернатріємією, гіперволемією та гіпокаліємічним алкалозом, що спричиняє епізодичну слабкість, парестезії, транзиторний параліч і тетанію. Часто спостерігаються діастолічна гіпертензія та гіпокаліємічна нефропатія з поліурією і полідипсією. У багатьох випадках єдиним проявом ПА є легка або помірна ГА. Набряки трапляються рідко [23].

Сучасні рекомендації пропонують проводити скринінг ПА шляхом вимірювання співвідношення альдостерон/ренін у пацієнтів із тяжкою АГ або гіпертензією, що супроводжується гіпокаліємією, апное сну або наявністю утворень надниркових залоз [24].

Для діагностики визначають концентрації електролітів (K^+ , Na^+ , Ca^{2+}) та альдостерону плазми, активність реніну плазми. Визначення активності реніну в плазмі використовували до 2012 р., потім замінили прямим вимірюванням рівня реніну [25]. Альдостерон-ренінове співвідношення, яке отримують шляхом визначення концентрації альдостерону плазми та активності чи концентрації реніну плазми, є основним показником у скринінгу ПА і розглядається як цілком надійний метод діагностики.

Візуалізація надниркових залоз може бути корисною перед проведенням додаткових інвазивних обстежень. Перевагу віддають комп'ютерній томографії, адже вона дає змогу виключити наявність великих утворень, які можуть виявитися альдостеронпродукувальною карциномою. Для визначення рівня кортизолу й альдостерону використовують двобічну катетеризацію вен надниркових залоз.

Забір крові з надниркових вен є найбільш достовірним методом визначення субтипу ПА, чутливість якого становить 95%, а специфічність – 100%. Аби уникнути стимуляції протилежної надниркової залози, що маскує однобічне утворення альдостерону, слід за три тижні до обстеження припинити застосування медикаментозних препаратів, а при використанні антагоністів альдостерону – за шість.

Концентрацію кортизолу визначають для того, щоб підтвердити успішність катетеризації; досліджують рівні кортизолу надниркових і периферичних вен. Співвідношення концентрацій кортизолу в наднирковій та периферичній

вені становить більше ніж 5:1 при інфузійній стимуляції кортикотропіном і більше ніж 2:1 без використання стимуляції [25]. ПА вкрай недостатньо діагностується навіть у пацієнтів із АГ з високим ризиком, які часто мають стандартні показання для проведення діагностичного тестування [26–28].

Диференційні діагностичні ознаки варіантів первинного і вторинного альдостеронізму наведено в таблиці 1 [23].

ЛІКУВАННЯ ПА

У пацієнтів із підтвердженим однобічним ПА рекомендовано проведення однобічної лапароскопічної адреналектомії. Якщо хворому неможливо провести хірургічне лікування або він від нього відмовляється, йому пропонують фармакологічну терапію з використанням антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів із подальшою нормалізацією АТ (табл. 2) [1]. Якщо пацієнт зі зміненим альдостерон-реніновим співвідношенням не хоче чи не може пройти подальші обстеження, йому також рекомендують медикаментозне лікування. Більшість АГ вважаються ідіопатичними, і підхід до антигіпертензивної терапії рідко спрямований на основний механізм. ПА, як уже зазначалося, спричинений реніннезалежним виробленням альдостерону, при якому альдостерон синтезується попри пригнічення реніну та ангіотензину II і недостатньо пригнічується навантаженням натрію або збільшенням позаклітинного об'єму [29].

Блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, антагоністи рецепторів ангіотензину II типу 1 (АТ1) та антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів) є основними засобами в лікуванні АГ [30].

Однобічна лапароскопічна адреналектомія є найкращим методом лікування більшості пацієнтів із локалізованою АПА та однобічною ГН, оскільки успішно нормалізує секрецію альдостерону, гіпокаліємію, покращує контроль АТ і зменшує кількість препаратів, необхідних для цього. Переваги зазначеної процедури набагато вищі за можливі ризики. Інколи зберігається підвищений АТ після адреналектомії.

Після оперативного втручання необхідно виміряти концентрацію альдостерону плазми й активність реніну, для того щоб переконатися в задовільній біохімічній відповіді.

Таблиця 1. Диференційна діагностика альдостеронізму

Клінічна ознака	Первинний альдостеронізм		Вторинний альдостеронізм	
	Аденома	Гіперплазія	Реноваскулярна чи злоякісна АГ	Набрякові прояви**
АТ	↑↑	↑	↑↑↑↑	Н чи ↑
Набряки	Рідко	Рідко	Рідко	Наявні
Na^+	норма чи ↑	норма чи ↑	норма чи ↓	норма чи ↓
K^+	норма чи ↓	норма чи ↓	↓	норма чи ↓
Активність реніну плазми*	↓↓	↓↓	↑↑	↑
Концентрація альдостерону	↑	↑	↑↑	↑

↑↑↑↑ дуже сильно підвищений, ↑↑ сильно підвищений, ↑ підвищений, ↓↓ сильно знижений, ↓ знижений.

*З урахуванням віку: літні пацієнти мають нижчу середню активність реніну плазми.

**Вторинні щодо зниження ниркового кровотоку, як при серцевій недостатності, цирозі, нефротичному синдромі.

Таблиця 2. Фармакологічне лікування ПА

Препарат	Механізм дії	Доза	Побічні ефекти
Спіронолактон*	Конкурентний антагоніст альдостерону та рецепторів альдостерону, також діє як слабкий агоніст рецепторів прогестерону	Розпочинають із 12,5–25 мг/добу одноразово. Максимальна доза – 100 мг/добу	З боку ендокринної системи: гінекомастія, мастодія, еректильна дисфункція, розлади менструації, гіперкаліємія. Неендокринологічні побічні явища: м'язові спазми, неспецифічні нейропсихічні ефекти (нудота, слабкість, уповільнення мислення, відчуття втрати реальності)
Еплеренон*	Селективний антагоніст мінералокортикоїдів, без антиандрогенного та прогестеронового ефектів	Початкова доза – 25 мг 2 рази на добу, максимальна доза – 100 мг/добу	Такі самі, як у спіронолактону, але менш інтенсивні та виникають рідше
Амilorид	Калійзберігальний діуретик	2,5–20 мг/добу	Запаморочення, гіперкаліємія, гінекомастія, гіперхлоремічний метаболічний ацидоз, гіпонатріємія, кашель, задишка

*У пацієнтів зі швидкістю клубочкової фільтрації 30–59 мл/хв/1,73 м² спіронолактон і еплеренон слід використовувати з обережністю через ризик розвитку гіперкаліємії; пацієнтам зі швидкістю клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м² антагоністи мінералокортикоїдів протипоказані.

РЕНІН-АНГІОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВА СИСТЕМА ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

Гіпертензивні розлади залишаються однією з найгостріших проблем в акушерстві, причому як у материнському, так і в перинатальному аспектах. Хронічна АГ пов'язана зі значною захворюваністю та смертністю плодів [31]. АГ ускладнює щонайменше 8% усіх вагітностей, а 10% із цих випадків, імовірно, пов'язані з ПА [32]. Зазначимо, що як і поза вагітністю, значна частина з них залишається недіагностованою. Але під час вагітності виявлення саме ПА істотно ускладнюється.

Вагітність – це стан гіперренінемічного гіперальдостеронізму. Діагностика ПА під час вагітності є складною через непередбачувану стимуляцію реніну, активацію РААС, що може призвести до підвищення рівня реніну та подальшого зниження співвідношення альдостерону до реніну.

Під час вагітності стимулюються всі компоненти РААС [33, 34]. Естрогени стимулюють печінковий синтез ангіотензиногену – попередника ангіотензину I. Крім того, естроген і прогестерон посилюють секрецію реніну та ангіотензинперетворювального ферменту [35]. Це призводить до збільшення секреції ангіотензину II, який стимулює клубочкову зону й підвищує вміст альдостерону.

Слід враховувати 2 джерела реніну у вагітних: матку і нирки. Чинники, які регулюють вироблення реніну маткою, невідомі. Активність реніну підвищується під час вагітності (у 4 рази вже на 10-му тижні, досягаючи плато на 22-му тижні) [32]. Вважається, що наполовину підвищення активності реніну зумовлене збільшенням швидкості синтезу ангіотензиногену. Проренін виробляється маткою, яєчниками і плацентою, його концентрація в крові збільшується в 5 разів протягом перших чотирьох тижнів вагітності. Фізіологічна роль підвищення прореніну невідома, оскільки немає доказів того, що він перетворюється на ренін у судинах. Нирки плода є основним джерелом реніну у плода, а концентрація реніну в пуповинній крові вища, ніж у доношених новонароджених, а також вища, ніж у крові матері [36, 37].

Під час вагітності вміст ангіотензину II зростає втричі. Водночас стійкість до його вазопресорної дії (для підйому АТ вище за норму потрібно більше ангіотензину II) розвивається з 12-го тижня гестації та досягає свого максимуму на 30-му

тижні. Ця резистентність знижується після 32-го тижня, але не повертається до рівня невагітних жінок. Ангіотензин II взаємодіє з двома клітинними рецепторами ангіотензину II типів 1 і 2. Підвищення синтезу простагландину E₂ і прогестерону сприяє цій резистентності [32].

Під час вагітності концентрація альдостерону зростає і може в 10 разів перевищувати вихідний рівень до кінця вагітності. Це збільшення пов'язане з підвищенням вмісту реніну та ангіотензину. Продукція альдостерону залишається чутливою до фізіологічних подразників, наприклад зміни внутрішньосудинного об'єму, але меншою мірою, ніж поза вагітністю. Рівень прогестерону позитивно корелює з рівнем альдостерону та зростає протягом гестації внаслідок його продукування плацентою [38].

Прогестерон є конкурентним інгібітором альдостерону в дистальних звивистих каналцях. Він також відіграє значну роль у гомеостазі калію, діючи як конкурентний інгібітор альдостерону на мінералокортикоїдні рецептори, що призводить до збільшення реабсорбції калію у збірній протоці нефрону [39]. Отже, під час вагітності фізіологічні ефекти підвищення концентрації альдостерону послаблюються [40]. Альдостерон – останній етап каскаду – призводить до перевантаження рідиною і збільшення серцевого викиду. Такі фізіологічні зміни необхідні для отримання адекватної плацентарної перфузії [41]. Перебіг вагітності також може змінюватися через наявність аберантної регуляції секреції альдостерону, що реагує на гонадотропний рилізінг-гормон (лютеїнізувальний гормон) [42].

Незважаючи на помітне збільшення об'єму крові, вагітні жінки зазвичай мають нормальний АТ через антагоністичну дію прогестерону на мінералокортикоїдні рецептори й зумовлену ним периферичну вазодилатацію [43]. Іншим можливим поясненням є стійкість до пресорного ефекту ангіотензину II в судинах матері. Простагландин або простагландиноподібна речовина опосередковує цей процес, оскільки інгібітори простагландинів, наприклад індометацин чи аспірин, відновлюють відповідь на ангіотензин II. Під час нормальної вагітності гіпокаліємія не спостерігається, попри підвищення концентрації альдостерону [44].

Такі зміни можуть призвести до зниження співвідношення альдостерон/ренін під час вагітності та хибнонегативних результатів у вагітних із ПА [45–47].

Основним джерелом підвищення активності мінералокортикоїдів є збільшення продукції дезоксикортикостерону. Під час вагітності дезоксикортикостерон переважно виробляється з прогестерону [48].

ПА І ВАГІТНІСТЬ

Усі описані вище чинники призводять до непередбачуваного перебігу ПА під час вагітності з подальшим прогресуванням підвищення АТ, тому можна припустити, що ПА виникає під час вагітності частіше, ніж уважали раніше. Під час вагітності РААС відіграє істотну роль у балансі солі та води в організмі матері й дитини, тому всі компоненти РААС змінюються. У патогенезі прееклампсії, крім аномалій плаценти, важливе значення мають зміни в РААС [49].

Згідно з сучасними рекомендаціями, прееклампсія визначається як АГ із протеїнурією чи АГ зі змінами лабораторних показників, розвитком набряку легень або неврологічними симптомами [50].

Ризик поєднаної прееклампсії в пацієток із діагностованим ПА може бути навіть вищим, ніж у жінок із хронічною первинною АГ з оцінюваним ризиком приблизно 17–25% [51].

Прееклампсія, як відомо, сприяє передчасним пологам і кесаревому розтину. При прееклампсії плазмові концентрації реніну, альдостерону та ангіотензину II знижуються, порівняно з нормальним перебігом вагітності [52]. Хоча патогенез прееклампсії й досі остаточно не з'ясований, припускають, що аутоантитіла, які стимулюють ангіотензинові рецептори АТ1 (АТ1-АА) та/або зміни в плаценті, можуть брати участь у її розвитку [53]. Дослідження Rossitto et al. [54], Kem et al. [55] показали високі титри АТ1-АА, особливо в пацієнтів із ПА з альдостеронпродукувальною аденомою.

Рання діагностика з подальшим видаленням пухлини дає змогу уникнути розвитку АГ та забезпечує нормальний перебіг вагітності. Під час вагітності можна проводити візуалізацію надниркових залоз за допомогою МРТ або УЗД. Забір крові з надниркових вен не рекомендується через радіаційне опромінення, процедуру слід відкласти на післяпологовий період, особливо якщо під час вагітності АТ та гіпокаліємія піддаються контролю [56].

У період із 1963 до 2013 р. було опубліковано 180 статей про ПА і вагітність. Лише 43 з них містили опис 45 клінічних випадків. Landau та співавт. у своїй роботі докладно описали 40 вагітностей: у 32 випадках діагноз ПА був установлений під час вагітності, у 8 – до вагітності [32]. Середній вік пацієток становив 29,8 року. Під час вагітності у 9 пацієток застосовували діуретики як антигіпертензивну терапію:

6 жінок отримували спіронолактон, одна – еплеренон, дві – амілорид. Серед засобів для зниження АТ застосовували β-блокатори, α-метилдопу та блокатори кальцієвих каналів. Сім пацієток не одержували жодної антигіпертензивної терапії. АТ не контролювався у 10 випадках, незважаючи на лікування. Шість пацієток потребували адреналектомії під час вагітності, що призвело до нормалізації АТ в усіх, окрім однієї вагітної, у якої внаслідок цього відбулися передчасні поло-

ги на 34-му тижні. У 5 пацієток розвинулася прееклампсія. 19 жінок мали індуковані пологи, з них 8 – через неконтрольовану АГ. Частота кесаревого розтину становила 44%. Середній термін розродження – 33,7 тижня (35,5 тижня для пацієток, які отримували лікування діуретиками, 31 – для тих, хто не отримував такого лікування). Середня вага новонароджених становила 2070 г (8 дітей, про інших дані відсутні). Троє були мертвонароджені (19-й, 26-й і 32-й тижні).

Повідомляється про 1 ранній викидень [32]. У цьому випадку АГ була виявлена на 8-му тижні вагітності й майже не контролювалася, незважаючи на лікування метилдопою.

У 5 пацієток, у яких діагноз ПА був установлений до вагітності, АГ добре контролювалася. Три пацієтки, одна з яких виношувала дві вагітності, отримували діуретики: одна – амілорид під час першої та другої вагітності, інша – спіронолактон, а третя – спіронолактон у комбінації з фуросемідом. Протягом II триместру були проведені дві адреналектомії. Пологи в пацієток відбулися на терміні 26–39 тижнів. Вага новонароджених становила від 720 до 3720 г [32].

У 80% усіх жінок АГ не контролювалася, що призвело до розвитку прееклампсії, гіпокаліємії, індукованих пологів і кесаревого розтину. Багато новонароджених мали малу масу тіла [32].

З вищенаведеного видно, що діагноз ПА значною мірою ускладнює перебіг вагітності.

Чинники, які можуть допомогти в діагностиці захворювання під час вагітності:

- АГ пов'язана з гіпокаліємією;
- дуже високий рівень альдостерону і низький рівень реніну;
- вузол надниркової залози за даними МРТ.

Офіційних рекомендацій щодо лікування ПА у вагітних немає. Вочевидь, це пов'язано з невизначеністю щодо безпеки антагоністів мінералокортикоїдів та амілориду для плода, а також їх відносної ефективності порівняно з антигіпертензивними препаратами, які зазвичай використовують під час вагітності. Крім того, невідомо, чи покращує прогноз лапароскопічна адреналектомія, виконана під час вагітності.

Проте, з урахуванням сучасних знань, можливі такі рекомендації:

- вагітність повинна бути програмованою, а захворювання необхідно контролювати, наскільки це можливо без використання спіронолактону, до початку вагітності;
- якщо одностороннє ураження надниркової залози встановлено до вагітності, потрібно виконати адреналектомію;
- антигіпертензивні препарати, дозволені для застосування під час вагітності, як-от метилдопа, β-блокатори, слід вводити в період планування вагітності;
- необхідно припинити приймання спіронолактону до зачаття.

Згідно з літературними даними, можна застосовувати діуретик, який був призначений до вагітності, або ввести діуретик у ситуації неконтрольованої АГ, незважаючи на терапію, яку зазвичай рекомендують під час вагітності (метилдопа, β-блокатори). Еплеренон не має андрогенного впливу. Тератогенних ефектів у тварин для цього засобу не описано. У літературі описано 3 випадки застосування

ЛІКУВАННЯ НЕПЛІДНОСТІ ТА ВАГІТНІСТЬ

еплеренону під час вагітності, у результаті народилися здорові малюки [27–29].

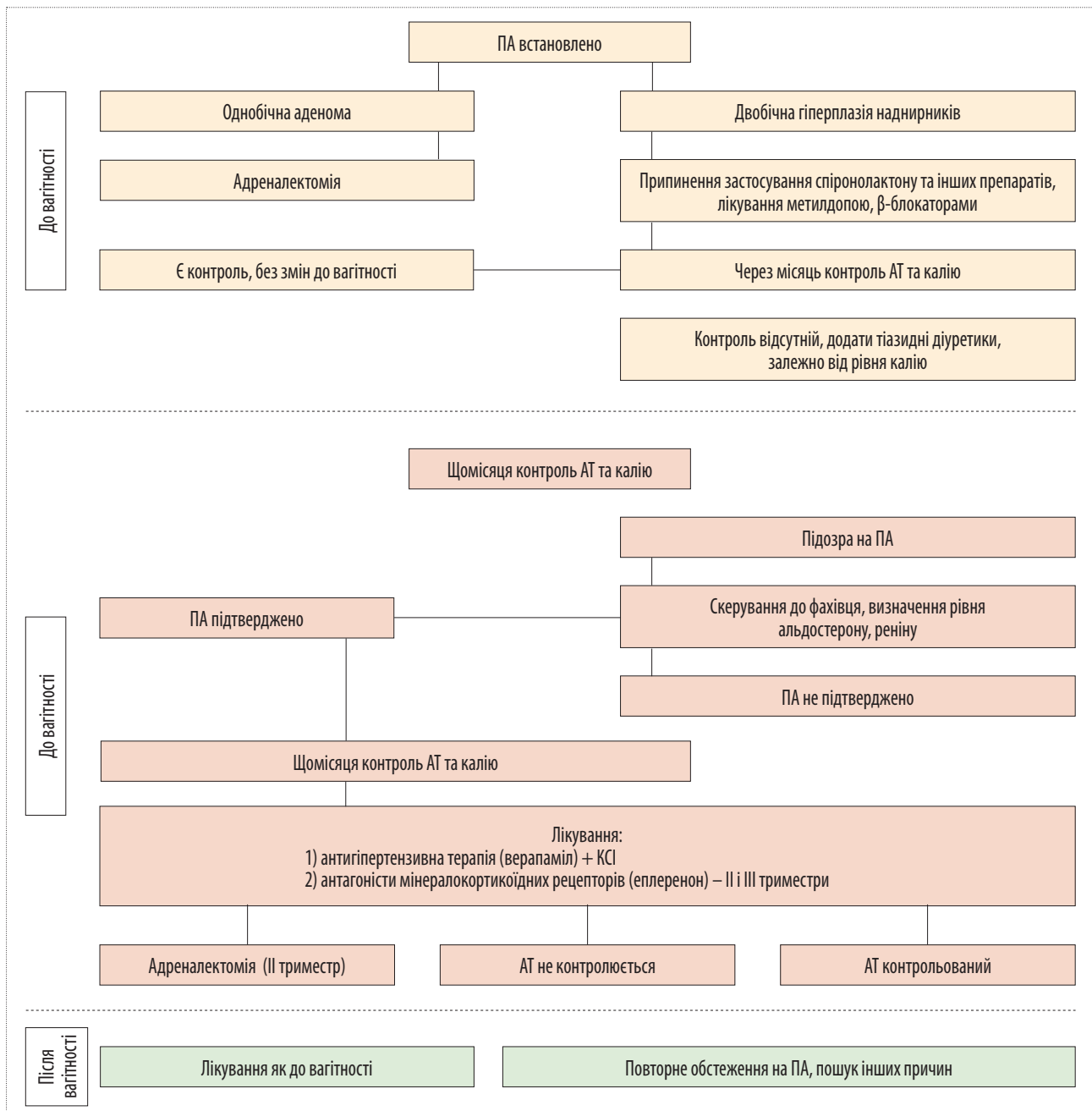
На рисунку представлено алгоритм менеджменту хворої з ПА до настання, під час та після вагітності [57–59].

Рекомендується агресивне лікування, оскільки ризик ускладнень як у матері, так і в плода високий. Труднощі виникають через обмежені терапевтичні можливості, пов'язані з впливом препаратів на плід [59]. При виявленні аденоми надниркової залози одностороння адреналектомія є найкращим варіантом лікування наприкінці I та на початку II триместру, що забезпечує швидку нормалізацію АТ і рівня калію в сироватці крові [47]. Разом із тим у середні та пізні терміни вагітності пацієнтку краще лікувати медикаментозно [61].

Оскільки спіронолактон, антагоністи рецепторів альдостерону, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту та антагоністи рецепторів ангіотензину II мають тератогенний і фетотоксичний вплив, дослідники віддають перевагу еплеренону, зважаючи на те що він набагато селективніший за спіронолактон [59]. Еплеренон забезпечував хороший рівень K^+ і АТ, дозволяючи пролонгувати вагітність. У літературі немає даних, які б переконливо підтверджували або заперечували можливість його застосування під час вагітності.

ПА У ВАГІТНОЇ: КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Пацієнтка віком 33 роки вперше звернулася до Інституту педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН



Рисунки. Менеджмент хворої з ПА до настання, під час і після вагітності [32, 60]

України (Київ) з діагнозом «вагітність II, 17 тижнів, первинний альдостеронізм, симптоматична артеріальна гіпертензія 2-го ступеня, варикозна хвороба вен нижніх кінцівок і промежини».

З анамнезу з'ясовано, що ще в молодому віці спостерігалися підвищення АТ до 150/100 мм рт. ст., часті головні болі, але пацієнтка не обстежувалася та не лікувалася.

Під час першої вагітності 6 років тому розвинулася помірний преєклампсія і було встановлено затримку росту плода. На 38-му тижні відбулися вагінальні пологи, народився хлопчик масою 2450 г, завдовжки 50 см.

Протягом 5 років після перших пологів АТ підвищувався, але жінка не лікувалася, а коли АТ став стабільно підвищуватися до 160/100 мм рт. ст., звернулася по медичну допомогу. За результатами комп'ютерної томографії виявлено двобічну ідіопатичну ГН. Встановлено діагноз ПА, призначено спіронолактон.

Під час другої вагітності концентрація альдостерону становила 36,6 нг/дл (норма 7–30 нг/дл), рівень K^+ 4,3 ммоль/л, Ca^{2+} 2,32 ммоль/л, Mg^{2+} 0,79 ммоль/л.

Враховуючи антиандрогенну дію верошпірону, який пацієнтка постійно отримувала з моменту встановлення діагнозу, ми призначили еплеренон у дозі 25 мг двічі на добу. Проте на 29–30-му тижні гестації було скасовано медикаментозну терапію через виникнення відносної гіпотензії. Згодом АТ підвищився до нормального, тож до кінця вагітності фактично спостерігалася спонтанна ремісія захворювання (безмедикаментозна нормотензія).

За 3 тижні в жінки з'явилися набряки, тахікардія і тенденція до підвищення АТ (до 140/90 мм рт. ст.). Було призначено верапаміл у дозі 120 мг/добу, згодом дозу збільшено до 240 мг/добу, а також додано діосмін у дозі 600 мг/добу.

На початку 41-го тижня ухвалено рішення про індукцію пологів. Проводили постійний моніторинг гемодинаміки, стану матері та плода, еластичну компресію нижніх кінцівок. Народилася дівчинка масою 3070 г, завдовжки 50 см, 8 балів за шкалою Апгар. Післяпологовий період перебігав без ускладнень. На п'яту добу жінку разом із дитиною було виписано в задовільному стані.

За 3 роки пацієнтка звернулася повторно на терміні 28 тижнів. У I триместрі перенесла COVID-19 у легкій формі, лікувалася амбулаторно.

Протягом вагітності отримувала еплеренон 25 мг двічі на добу, із 12-го тижня – аспірин 100 мг/добу, полівітаміни. З приводу вагітності проведено місцеве лікування.

На 29-му тижні пацієнтка поскаржилася на прискорене серцебиття (частота пульсу максимально сягала 118 уд/хв), підвищення АТ до 140–150/100 мм рт. ст. До лікування було додано верапаміл у дозі 120 мг/добу. Стан плода протягом вагітності не порушувався. Показники крові й сечі були в межах норми.

На 40-му тижні відбулися фізіологічні пологи. Народилася жива доношена дівчинка масою 3260 г, завдовжки 52 см, 8 балів за шкалою Апгар. Крововтрата при пологах становила 250 мл. Післяпологовий період перебігав без особливостей. Грудне вигодовування збережено. Жінку разом із дитиною виписано на п'яту добу в задовільному стані.

ВИСНОВОК

З даних літератури відомо, що ПА асоційований із високим ризиком ускладнень вагітності, найчастіше розвивається преєклампсія, що в деяких випадках призводить до передчасних пологів. Найкращою профілактикою ускладнень є рання діагностика захворювання і призначення патогенетичної терапії.

У більшості випадків, описаних у літературі, діагноз ПА було встановлено під час вагітності. Зміни РААС можуть сприяти хибній діагностиці та непередбачуваному перебігу ПА. З огляду на відсутність стандартів лікування ПА під час вагітності, необхідно ретельно моніторувати стан жінки, особливо АТ, і своєчасно призначати відповідну терапію.

У нашому власному клінічному спостереженні в жінки з ПА лише перша з трьох вагітностей ускладнилася преєклампсією. Слід зазначити, що діагноз ПА було встановлено пізніше, за 5 років після перших пологів. При другій і третій вагітності, коли вже причина АГ була відома й пацієнтка отримувала лікування антагоністом альдостерону, преєклампсія не розвинулася, пологи відбулися у фізіологічні терміни, а новонароджені мали нормальну масу тіла.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Dick, S.M., Queiroz, M., Bernardi, B.L., et al. "Update in diagnosis and management of primary aldosteronism." *Clin Chem Lab Med* 56.3 (2018): 360–72.
- Litynski, M. "Hypertension caused by tumors of the adrenal cortex." *Pol Tyg Lek (Wars)* 8.6 (1953): 204–8.
- Conn, J.W. "Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome." *J Lab Clin Med* 45 (1955): 3–17.
- Käyser, S.C., Deinum, J., de Grauw, W.J., et al. "Prevalence of primary aldosteronism in primary care: a cross-sectional study." *Br J Gen Pract* 68.667 (2018): e114–22.
- Monticone, S., Burrello, J., Tizzani, D., et al. "Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice." *J Am Coll Cardiol* 69.14 (2017): 1811–20.
- Štrauch, B., Zelinka, T., Hampf, M., et al. "Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region." *J Hum Hypertens* 17.5 (2003): 349–52.
- Mills, K.T., Bundy, J.D., Kelly, T.N., et al. "Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries." *Circulation* 134 (2016): 441–50.
- Camelli, S., Bobrie, G., Postel-Vinay, N., et al. "Prevalence of secondary hypertension in young hypertensive adults." *J Hypertens* 33 (2015): e47.
- Stowasser, M., Gordon, R.D. "Primary aldosteronism: changing definitions and new concepts of physiology and pathophysiology both inside and outside the kidney." *Physiol Rev* 96 (2016): 1327–84.
- Brown, J.M., Siddiqui, M., Calhoun, D.A., et al. "The unrecognized prevalence of primary aldosteronism: a cross-sectional study." *Ann Intern Med* 173 (2020): 10–20.
- Pizzolo, F., Zorzi, F., Chiecchi, L., et al. "NT-proBNP, a useful tool in hypertensive patients undergoing a diagnostic evaluation for primary aldosteronism." *Endocrine* 45.3 (2014): 479–86.
- Li, J., Kubbar, A., Kim, E., et al. "Primary Hyperaldosteronism in Pregnancy: A Case Report." *J Endocrine Soc* 5.1 (2021): A153–4.
- Hundemer, G.L., Curhan, G.C., Yozamp, N., et al. "Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study." *Lancet Diabetes Endocrinol* 6 (2018): 51–9.
- Brown, J.M., Robinson-Cohen, C., Luque-Fernandez, M.A., et al. "The spectrum of subclinical primary aldosteronism and incident hypertension: a cohort study." *Ann Intern Med* 167 (2017): 630–41.

15. Vasan, R.S., Evans, J.C., Larson, M.G., et al. "Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons." *N Engl J Med* 351 (2004): 33–41.
16. Williams, B., MacDonald, T.M., Morant, S., et al. "Spironolactone versus placebo, isoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomized, double-blind, crossover trial." *Lancet* 386 (2015): 2059–68.
17. Williams, B., MacDonald, T.M., Morant, S., et al. "Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies." *Lancet Diabetes Endocrinol* 6 (2018): 464–75.
18. Vaidya, A., Mulatero, P., Baudrand, R., et al. "The expanding spectrum of primary aldosteronism: implications for diagnosis, pathogenesis and treatment." *Endocr Rev* 39 (2018): 1057–88.
19. Mulatero, P., Monticone, S., Burrello, J., et al. "Guidelines for primary aldosteronism: uptake by primary care physicians in Europe." *J Hypertens* 34 (2016): 2253–7.
20. Mulatero, P., Tizzani, D., Viola, A., et al. "Prevalence and characteristics of familial hyperaldosteronism: the PATOGEN study (Primary Aldosteronism in Torino-GENetic forms)." *Hypertension* 58 (2011): 797–803.
21. Nanba, K., Omata, K., Else, T., et al. "Targeted Molecular Characterization of Aldosterone-Producing Adenomas in White Americans." *J Clin Endocrinol Metab* 103.10 (2018): 3869–76.
22. Dutta, R.K., Söderkvist, P., Gimm, O. "Genetics of primary hyperaldosteronism." *Endocr Relat Cancer* 23.10 (2016): R437–54.
23. Ashley B. Grossman. Primary Aldosteronism (Conn Syndrome). MSD Manual, Sep 2020.
24. Funder, J.W., Carey, R.M., Mantero, F., et al. "The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an Endocrine Society clinical practice guideline." *J Clin Endocrinol Metab* 101 (2016): 1889–916.
25. Rossi, G.P., Auchus, R.J., Brown, M., et al. "An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism." *Hypertension* 63.1 (2014): 151–60. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02097
26. Ruhle, B.C., White, M.G., Alsafran, S., et al. "Keeping primary aldosteronism in mind: deficiencies in screening at-risk hypertensives." *Surgery* 165 (2019): 221–7.
27. Jaffe, G., Gray, Z., Krishnan, G., et al. "Screening rates for primary aldosteronism in resistant hypertension: a cohort study." *Hypertension* 75 (2020): 650–9.
28. Burello, J., Monicone, S., Losano, I., et al. "Prevalence of hypokalemia and primary aldosteronism in 5100 patients referred to a tertiary hypertension unit." *Hypertension* 75 (2020): 1025–33.
29. Monticone, S., D'Ascenzo, F., Moretti, C., et al. "Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis." *Lancet Diabetes Endocrinol* 6 (2018): 41–50.
30. Te Riet, L., van Esch, J.H., Roks, A.J., et al. "Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations." *Circ Res* 116 (2015): 960–75.
31. Malha, L., August, P. "Secondary hypertension in pregnancy." *Curr Hypertens Rep* 17 (2015): 563.
32. Landau, E., Amar, L. "Primary aldosteronism and pregnancy." *Ann Endocrinol (Paris)* 77.2 (2016): 148–60.
33. Broughton Pipkin, F. "The renin-angiotensin system in pregnancy: why bother?" *Br J Obstet Gynaecol* 89 (1982): 591–3.
34. Rosenfeld, C.R. "Mechanisms regulating angiotensin II responsiveness by the uteroplacental circulation." *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 281 (2001): R1025–40.
35. Fujiyama, S., Mori, Y., Matsubara, H., et al. "Primary aldosteronism with aldosterone-producing adrenal adenoma in a pregnant woman." *Intern Med* 38 (1999): 36–9.
36. Franks, R.C., Hayashi, R.H. "Maternal and fetal renin activity and renin and big renin concentrations in second-trimester pregnancy." *Am J Obstet Gynecol* 134 (1979): 20–2.
37. Symonds, E.M., Craven, D.J., Rodeck, C.H. "Fetal plasma renin and renin substrate in mid-trimester pregnancy." *Br J Obstet Gynaecol* 92 (1985): 618–21.
38. Eschler, D.C., Kogekar, N., Pessah-Pollack, R. "Management of adrenal tumors in pregnancy." *Endocrinol Metab Clin North Am* 44 (2015): 381–97.
39. West, C.A., Sasser, J.M., Baylis, C. "The enigma of continual plasma volume expansion in pregnancy: critical role of the renin-angiotensin-aldosterone system." *Am J Physiol Renal Physiol* 311.6 (2016): F1125–34.
40. Keely, E. "Endocrine causes of hypertension in pregnancy – when to start looking for zebras." *Semin Perinatol* 22 (1998): 471–84.
41. Nursal, T.Z., Caliskan, K., Ertoer, E., et al. "Laparoscopic treatment of primary hyperaldosteronism in a pregnant patient." *Can J Surg* 52 (2009): E188–90.
42. Gagnon, N., Cáceres-Gorriti, K.Y., Corbeil, G., et al. "Genetic Characterization of GnRH/LH-Responsive Primary Aldosteronism." *J Clin Endocrinol Metab* 103.8 (2018): 2926–35.
43. Ronconi, V., Turchi, F., Zennaro, M.-C., et al. "Progesterone increase counteracts aldosterone action in a pregnant woman with primary aldosteronism." *Clin Endocrinol (Oxf)* 74 (2011): 278–9.
44. Colton, R., Perez, G.O., Fishman, L.M. "Primary aldosteronism in pregnancy." *Am J Obstet Gynecol* 150 (1984): 892–3.
45. Shigematsu, K., Nishida, N., Sakai, H., et al. "Primary aldosteronism with aldosterone-producing adenoma consisting of pure zona glomerulosa-type cells in a pregnant woman." *Endocr Pathol* 20 (2009): 66–72.
46. Al-Ali, N.A., El-Sandabese, D., Steel, S.A., Roland, J.M. "Conn's syndrome in pregnancy successfully treated with amiloride." *J Obstet Gynaecol* 27 (2007): 730–1.
47. Kosaka, K., Onoda, N., Ishikawa, T., et al. "Laparoscopic adrenalectomy on a patient with primary aldosteronism during pregnancy." *Endocr J* 53 (2006): 461–6.
48. Abdelmannan, D., Aron, D.C. "Adrenal disorders in pregnancy." *Endocrinol Metab Clin North Am* 40 (2011): 779–94.
49. Verdonk, K., Visser, W., Van Den Meiracker, A.H., Danser, A.H. "The renin-angiotensin-aldosterone system in pre-eclampsia: the delicate balance between good and bad." *Clinical Science* 126 (2014): 537–44.
50. American College of Obstetricians and Gynecologists. "Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy." *Obstet Gynecol* 122.5 (2013) 1122–31.
51. Seely, E.W., Ecker, J. "Chronic hypertension in pregnancy." *Circulation* 129.11 (2014): 1254–61.
52. Brown, M.A., Gallery, E.D. "Volume homeostasis in normal pregnancy and pre-eclampsia: physiology and clinical implications." *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 8.2 (1994): 287–310.
53. Herse, F., LaMarca, B. "Angiotensin II type 1 receptor autoantibody (AT1-AA)-mediated pregnancy hypertension." *Am J Reprod Immunol* 69 (2013): 413–8.
54. Rossitto, G., Regolisti, G., Rossi, E., et al. "Elevation of angiotensin-II type-1-receptor autoantibodies titer in primary aldosteronism as a result of aldosterone-producing adenoma." *Hypertension* 61 (2013): 526–33.
55. Kem, D.C., Li, H., Velarde-Miranda, C., et al. "Autoimmune mechanisms activating the angiotensin AT1 receptor in primary aldosteronism." *J Clin Endocrinol Metab* 99 (2014): 1790–7.
56. Riestler, A., Reincke, M. "Progress in primary aldosteronism: mineralocorticoid receptor antagonists and management of primary aldosteronism in pregnancy." *Eur J Endocrinol* 172.1 (2015): R23–30.
57. Morton, A., Panitz, B., Bush, A. "Eplerenone for gitelman syndrome in pregnancy." *Nephrology (Carlton)* 16 (2011): 349.
58. Hutter, D.A., Berkowitz, R., Davis, S.E., Ashtyani, H. "Application of continuous positive airway pressure in hypoxemic acute respiratory failure associated with diastolic dysfunction in pregnancy." *Congest Heart Fail* 12 (2006): 174–5.
59. Cabassi, A., Rocco, R., Berretta, R., et al. "Eplerenone use in primary aldosteronism during pregnancy." *Hypertension* 59 (2012): e18–9.
60. Zelinka, T., Petrák, O., Rosa, J., et al. "Primary Aldosteronism and Pregnancy." *Kidney Blood Press Res* 45.2 (2020): 275–85. DOI: 10.1159/000506287
61. Okawa, T., Asano, K., Hashimoto, T., et al. "Diagnosis and management of primary aldosteronism in pregnancy: case report and review of the literature." *Am J Perinatol* 19 (2002): 31–6.

ПЕРВИННИЙ АЛЬДОСТЕРОНІЗМ І ВАГІТНІСТЬ

В.І. Медведь, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач відділення внутрішньої патології вагітних ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

М.Є. Кирильчук, д. мед. н., головний науковий співробітник відділення внутрішньої патології вагітних ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

А.Є. Гусева, молодший науковий співробітник відділення внутрішньої патології вагітних ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
Стаття присвячена огляду наукових публікацій, у яких досліджено первинний альдостеронізм (ПА), а також його особливості під час вагітності. ПА – найпоширеніша причина вторинної артеріальної гіпертензії. Існує мало даних стосовно ПА під час вагітності. ПА характеризується надмірною продукцією альдостерону, що призводить до гемодинамічних змін в організмі, зокрема – появи артеріальної гіпертензії. Дослідження останніх років продемонстрували, що близько 88% аденом можуть мати мутації генів, які беруть участь у регуляції синтезу альдостерону: KCNJ5, CACNA1D, ATP1A1, ATP2B3 та CTNNB1. ПА являє собою реніннезалежну гіперсекрецію альдостерону, що дотепер залишається недостатньо діагностованою причиною гіпертензії. Своєчасна діагностика та лікування сприяє позитивному перебігу цієї хвороби.

Під час вагітності зміни активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи можуть уповільнювати встановлення діагнозу. Ризик поєднаної преєклампсії в пацієнок із діагностованим первинним альдостеронізмом може бути навіть вищим, ніж у жінок із хронічною первинною артеріальною гіпертензією з оцінюваним ризиком приблизно 17–25%. З огляду на відсутність стандартів лікування, ведення вагітностей, описаних у наукових публікаціях, відрізняється. Проте, з урахуванням сучасних знань, можливі такі рекомендації:

- вагітність повинна бути програмованою, а ПА необхідно контролювати, наскільки це можливо без використання спіронолактону, до початку вагітності;
- якщо одностороннє ураження надниркової залози встановлено до вагітності, потрібно виконати адrenaлектомію;
- антигіпертензивні препарати, дозволені для використання під час вагітності, як-от метилдопа, β-блокатори, слід застосовувати в період планування вагітності;
- необхідно припинити приймання спіронолактону до зачаття.

Можна застосовувати діуретик, який був призначений до вагітності, або ввести діуретик у ситуації неконтрольованої гіпертензії.

У статті також представлено власний клінічний випадок трьох вагітностей в однієї жінки з ПА, їхній перебіг та результат. Лише перша вагітність ускладнилася преєклампсією,

а діагноз ПА встановлено за 5 років після перших пологів. Усі вагітності завершилися народженням живих доношених дітей.

Ключові слова: вагітність, первинний альдостеронізм, артеріальна гіпертензія, діуретики

PRIMARY ALDOSTERONISM AND PREGNANCY

V.I. Medved, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, head of the Department of Internal Pathology of Pregnant Woman, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv

M.Y. Kyrylchuk, MD, chief research fellow, Department of Internal Pathology of Pregnant Woman SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv

A.Y. Husieva, junior research fellow, Department of Internal Pathology of Pregnant Woman SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv

The article is devoted to a review of scientific publications that study primary aldosteronism (PA), as well as its features during pregnancy. PA is the most common cause of secondary hypertension. There are few data on PA during pregnancy. PA is characterized by excessive production of aldosterone, which leads to hemodynamic changes in the body, especially the appearance of hypertension. Studies in recent years have shown that up to 88% of adenomas may have gene mutations involved in the regulation of aldosterone synthesis: KCNJ5, CACNA1D, ATP1A1, ATP2B3 and CTNNB1. PA is a renin-independent hypersecretion of aldosterone, which remains an underdiagnosed cause of hypertension. Early diagnosis and treatment contribute to the favorable course of this disease.

Changes in renin-angiotensin-aldosterone activity during pregnancy may delay diagnosis. The risk of combined preeclampsia in patients diagnosed with PA may be even higher than in women with chronic primary hypertension with an estimated risk of approximately 17–25%. Given the lack of treatment standards, the management of pregnancies described in scientific publications is different.

However, given current knowledge, the following recommendations are possible:

- pregnancy should be programmed, and PA should be monitored as much as possible without the use of spironolactone before pregnancy;
- adrenalectomy should be performed if unilateral adrenal damage is found before pregnancy;
- antihypertensive drugs approved for use during pregnancy, such as methyldopa, β-blockers, should be used during pregnancy planning;
- spironolactone should be discontinued before conception.

It can be used a diuretic that was prescribed before pregnancy, or prescribed the diuretic in a situation of uncontrolled hypertension.

The article also presents our own clinical case of three pregnancies in one woman with PA, their course and outcome. Only the first pregnancy was complicated by preeclampsia, and PA was diagnosed 5 years after the first birth. All pregnancies ended with the birth of living, full-term babies.

Keywords: pregnancy, primary aldosteronism, arterial hypertension, diuretics.