

УДК: 616.441–008.61:618.2

К ВОПРОСУ О ПЕРВИЧНОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ У ЖЕНЩИН ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ПУТИ ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Рихсиева Н.Т.

Университет Альфраганус,
(Республика Узбекистан)

АННОТАЦИЯ

В данной работе автор выполнил обзор литературы по вопросу первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) во время беременности. Обзор охватывает период, начиная с 1976 г и до сегодняшнего дня. С момента сообщения о первом случае ПГПТ во время беременности в 1932 году в медицинской литературе было опубликовано около 200 случаев, подчеркнули авторы многоцентрового исследования в Италии в 2023 г, выполнившие обзор литературы. Автор отметил, что, несмотря на актуальность настоящей проблемы, отсутствуют клинические рекомендации.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ), беременность, осложнения

ANNOTATION

In this paper, the author reviewed the literature on primary hyperparathyroidism (PHPT) during pregnancy. The review covers the period from 1976 to the present day. Since the first case of PHPT during pregnancy was reported in 1932, approximately 200 cases have been published in the medical literature, according to the authors of a multicenter study in Italy in 2023, who conducted the literature review. The author noted that, despite the relevance of this problem, there are no clinical guidelines.

Key words: primary hyperparathyroidism (PHPT), pregnancy, complications

ANNOTASIYA

Ushbu maqolada muallif homiladorlik davrida birlamchi giperparatiroidizm (BGPT) bo'yicha adabiyotlarni ko'rib chiqdi. Ko'rib chiqish 1976 yildan to hozirgi kungacha bo'lgan davrni o'z ichiga oladi. 2023 yilda Italiyada o'tkazilgan ko'p markazli tadqiqot mualliflarining ma'lumotlariga ko'ra, 1932 yilda homiladorlik paytida PHPTning birinchi holati haqida xabar berilgandan beri tibbiy adabiyotlarda taxminan 200 ta holat nashr etilgan. Muallifning ta'kidlashicha, ushbu muammoning dolzarbligiga qaramay, klinik ko'rsatmalar mavjud emas.

Kalit so'zlar: birlamchi giperparatiroidizm (BGPT), homiladorlik, asoratlar

Введение. Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) во время беременности связан со значительным риском потери плода и заболеваемости новорожденных и матерей. Неонатальная гипокальциемия, вероятно, является результатом транзиторного гиперпаратиреоза вследствие аномального подавления фетальной гиперкальциемией. Потеря защитного эффекта, обеспечиваемого плацентарной транспортной системой кальция, создает значительный материнский риск

развития острой гиперкальциемии и возможного криза сразу после родов. Лечение первичного гиперпаратиреоза у матери, диагностированного во время беременности, должно основываться на симптомах пациентки, тяжести заболевания и гестационном возрасте плода. Пациенток без симптомов и с легкой гиперкальциемией можно эффективно и безопасно лечить в течение короткого времени пероральной фосфатной терапией, откладывая операцию до родов. Более

тяжелое заболевание, характеризующееся прогрессирующими симптомами и неадекватно контролируемой гиперкальциемией, следует лечить хирургическим путем после достижения контроля гиперкальциемии с помощью диуретиков и/или другой медикаментозной терапии. Операционная заболеваемость у матери низкая, а риск для плода незначительный после завершения органогенеза. Паратиреоидэктомию у матери предпочтительно проводить после первого триместра и не следует откладывать, если только роды не являются неизбежными [3].

История развития проблемы. С момента сообщения о первом случае ПГПТ во время беременности в 1932 году [15] в медицинской литературе было опубликовано около 200 случаев, подчеркнули авторы многоцентрового исследования в Италии в 2023 г, выполнившие обзор литературы.

В 1985 г имеется сообщение о том, что ранее в англоязычной литературе сообщалось о 72 женщинах с установленным диагнозом гиперпаратиреоза во время беременности. Двадцати трем женщинам была сделана операция во время беременности, и родилось 18 здоровых детей. Пятьдесят женщин из 79 беременностей в состоянии гиперпаратиреоза родили 35 здоровых де-

группа рекомендовала проводить хирургическое лечение молодых пациенток с бессимптомным гиперпаратиреозом. Соответственно, авторы высказали мнение, что бессимптомная беременная пациентка также должна получать хирургическое лечение, предпочтительно во втором триместре. Независимо от того, лечится ли пациентка медикаментозно или хирургически в этих ситуациях, беременность следует считать высокорискованной. За новорожденным следует тщательно наблюдать на предмет признаков гипокальциемии или угрожающей тетании. Если мать получает медикаментозное лечение до срока беременности (или если произошел самопроизвольный или плановый аборт), ее следует наблюдать на предмет гиперпаратиреоидного криза в

тей, в то время как 40 родов имели различные виды осложнений. Таким образом, четко документировано, что риск серьезных осложнений у плода значительно выше, если гиперпаратиреоз не лечить, чем если мать переносит операцию во время беременности. Поэтому при постановке диагноза мать следует прооперировать, по возможности во втором триместре, что значительно снижает частоту осложнений как у матери, так и у ребенка. Коррекция гиперкальциемического состояния способствует развитию адекватной функции паращитовидных желез у ребенка [4].

Еще в 1992 г авторы из США сделали сообщение о том, что у беременных женщин с симптоматическим гиперпаратиреозом паратиреоидэктомию должна быть проведена во втором триместре. Мы считаем, что женщина, у которой диагноз был поставлен в третьем триместре, должна получать медикаментозное лечение, за исключением случаев, когда гиперкальциемия ухудшается или возникают другие осложнения. Поскольку лечение бессимптомного гиперпаратиреоза само по себе является спорным, еще сложнее определить план лечения бессимптомной беременной пациентки с первичным гиперпаратиреозом. Однако недавняя консенсусная

послеродовом периоде. Внезапное ухудшение гиперкальциемии может быть результатом отслойки плаценты (активный плацентарный транспорт кальция может играть определенную защитную роль) и обезвоживания. Наконец, необходимо приложить все усилия для установления окончательного диагноза на ранних сроках беременности, чтобы начать оптимальное лечение. Диагноз следует заподозрить во время беременности при наличии следующих условий: соответствующих клинических признаков или симптомов (особенно нефролитиаза или панкреатита), неукротимой рвоты после первого триместра, повторных самопроизвольных абортов/мертворождений или неонатальной смерти в анамнезе, неонатальной гипокальциемии или тетании, или общей

концентрации кальция в сыворотке крови более 10,1 мг/дл (2,52 ммоль/л) или 8,8 мг/дл (2,2 ммоль/л) во втором или третьем триместре соответственно. [2].

В 1999 г авторы из США выполнили обзор литературы по данной теме. Они отметили, что гиперпаратиреоз во время беременности может представлять значительную угрозу как для матери, так и для плода. Хирургическое вмешательство является основным методом лечения, хотя в некоторых случаях требуется медикаментозное лечение. В данном отчёте рассматриваются 6 случаев гиперпаратиреоза во время беременности и анализируются заболеваемость и смертность при этом заболевании. (1) У 6 из 750 пациенток (0,8%) во время беременности был выявлен гиперпаратиреоз. В данном обзоре уровень смертности плода составил 17% (1 из 6). У двух младенцев наблю-

Распространенность и осложнения. Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) является относительно распространенным эндокринным заболеванием с общей распространенностью, оцениваемой примерно в 0,86% . Он чаще встречается у женщин, чем у мужчин, с зарегистрированной заболеваемостью 66 на 100 000 пациентов в год против 25 на 100 000 пациентов в год соответственно. У многих пациентов он протекает бессимптомно и может оставаться недиагностированным в течение длительного времени. Заболеваемость ПГПТ среди женщин детородного возраста низкая, около 8/100 000 пациентов в год, и возрастает до 188/100 000 пациентов в год у женщин старше 40 лет. Одно крупное исследование показало, что ПГПТ встречается у 1 из каждых 2000 (0,05%) женщин репродуктивного возраста [24].

Первичный гиперпаратиреоз является третьей по частоте причиной эндокринных заболеваний после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы. Пик заболеваемости приходится на возраст от 50 до 60 лет, и в основном заболевание поражает женщин (в два раза чаще у женщин). В 2013 году эпидемиологическое исследование, проведенное в Калифорнии с участием 3,5

миллионов человек, сообщило о заболеваемости 4,7 на 100 000 человек в возрастной группе 20–29 лет и 62 на 100 000 человек в возрастной группе 30–39 лет у женщин [8]. В 80% случаев причиной первичного гиперпаратиреоза является одиночная аденома; он также может быть вызван гиперплазией паращитовидных желез (15%), наличием множественных аденом в 3% случаев или карциномой паращитовидных желез (<1%) [9].

Точную частоту возникновения гиперпаратиреоза во время беременности определить сложно, поскольку у большинства пациентов заболевание протекает бессимптомно [10].

Осложнения у матери наблюдаются в 14–67% случаев, а у плода – в 45–80% [11], [12]. Основным последствием гиперпаратиреоза во время беременности для плода является развитие гипокальциемии, которая может повлиять на его развитие или вызвать гипокальциемию при рождении [13, 14].

Распространенность ПГПТ во время беременности, по мнению авторов, неизвестна. Действительно, симптоматика, связанная с гиперкальциемией, не очень специфична и ее легко спутать с клиническими

проявлениями беременности. Физиологические изменения, характерные для состояния беременности, часто приводят к небольшой гипокальциемии, что может затруднить диагностику ПГПТ [14].. Частота осложнений со стороны плода может достигать 45–80% случаев, при этом основным осложнением является неонатальная гипокальциемия.

Наиболее частыми осложнениями являются гиперемезис, преэклампсия, нефролитиаз, панкреатит, гиперкальциемический криз, задержка внутриутробного развития, преждевременные роды, неонатальная тетания и неонатальная смерть [15]. Хотя беременность может протекать без осложнений, даже при лёгком течении ПГПТ наблюдались тяжёлые осложнения со стороны плода и новорождённого .

В нескольких исследованиях гипертония и преэклампсия у матери были связаны с ПГПТ. Хотя эти ассоциации не были выявлены в нашем исследовании или в исследовании Хирша и соавторов, связь между гипертонией, сердечно-сосудистыми заболеваниями и преэклампсией с ПГПТ во время беременности хорошо документирована. Исторически сообщалось о неонатальной гипокальциемии с тетанией, но, к счастью, в последних исследованиях об этом сообщалось реже [35].

Одно крупное исследование Нормана и соавторов [28], включавшее 32 женщины и 72 беременности, вызвало опасения по поводу потери плода, сообщив, что 30 (48%) из 62 беременностей, веденных медикаментозно, закончились выкидышем. Такие результаты не были представлены в других исследованиях. Абуд и соавторы [29] не обнаружили доказательств повышенного риска низкой массы тела при рождении или аборта при ПГПТ по сравнению с «отсутствием ПГПТ» в ретроспективном когортном исследовании датского реестра беременных женщин. Другое исследование, включавшее 74 женщины и 124 беременности [25], также не обнаружило риска повышенного риска осложнений, связанных с беременностью, включая выкидыш у пациенток с ПГПТ. В исследовании, включавшем

22 пациентки (28 беременностей), было зарегистрировано два выкидыша [26], но, как и в нашем исследовании, они не были связаны с ПГПТ. Однако в двух последних исследованиях сравнивались исходы беременности у женщин с ПГПТ и без ПГПТ, без стратификации исходов по медицинскому лечению.

Диагностика. Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) во время беременности представляет серьёзную опасность для матери и плода. Диагностика ПГТ, во время беременности представляет собой сложную задачу, и ПГПТ часто остаётся нераспознанным и не лечится. Мы представляем четыре клинических случая пациентов с ПГПТ, крайне редким заболеванием во время беременности, и методы их лечения. Три пациентки, которым не проводилось биохимическое исследование, отказались от паратиреоидэктомии (ПТЭ), хотя им были известны подробности заболевания. Они находятся на длительном стационарном лечении. У первой пациентки не было осложнений ни у матери, ни у плода, у второй развился нефролитиазный криз в последнем триместре, а у третьей родился недоношенный ребёнок, умерший от тетании. У четвёртой пациентки, перенесшей ПТЭ во втором триместре, не было осложнений ни у матери, ни у плода. ПГПТ во время беременности является предотвратимой причиной материнской и фетальной смертности и заболеваемости. Таким образом, подозрение на ПГПТ во время беременности и ранняя диагностика критически важны для здоровья матери и плода. [6]. Авторы пришли к выводу, что ПГПТ во время беременности требует быстрой диагностики и лечения для снижения осложнений у плода и матери. Скрининг на первичный гиперпаратиреоз следует проводить всем беременным женщинам с неукротимой рвотой, симптомами гиперкальциемии, а также в плановом порядке на ранних сроках беременности или до зачатия.

Лечение. Первичный гестационный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — эндокринное заболевание, имеющее серьёзные последствия как для женщин, так и для новорожденных

[5]. Авторами многоцентрового исследования, выполненного в 2021 г в Греции, был проведен тщательный систематический обзор литературы, опубликованной до февраля 2020 года, а также всех исследований, в которых были представлены результаты периоперационного периода и беременности у женщин, перенесших паратиреоидэктомию (ПТЭ) по поводу ПГПТ. В обзор было включено 53 исследования с участием 92 женщин, перенесших паратиреоидэктомию во время беременности. 46 пациенток были госпитализированы с тяжёлыми осложнениями паратиреоидэктомии перед выполнением паратиреоидэктомии. Хирургические вмешательства включали минимально инвазивную паратиреоидэктомию (МIP) в 52,2% случаев и двустороннюю резизию шеи (BNE) в 41,3%. Только в четырёх случаях излечение не удалось, а у 18 наблюдалась транзиторная гипокальциемия. У всех пациенток после паратиреоидэктомии родились здоровые новорождённые. Авторы отметили, что ПТЭ во время беременности является безопасным и эффективным методом лечения с минимальным количеством осложнений и, вероятно, должна считаться предпочтительным методом лечения в отдельных случаях ПГПТ во время беременности.

Оптимальное ведение ПГПТ во время беременности должно быть индивидуальным. Большинство авторов рекомендуют паратиреоидэктомию (ПТЭ) как метод выбора [16]. Хирургическое вмешательство следует проводить во втором триместре [17]. Безопасность хирургического вмешательства в первом и третьем триместрах обсуждается из-за связанных с этим рисков для плода [18]. Эффективность и безопасность различных методов медикаментозного лечения РНРТ во время беременности в значительной степени неизвестны. До сих пор только гидратация и кальцитонин были признаны безопасными методами лечения [19], хотя оба они лишь временно снижают уровень кальция в сыворотке (S-Ca). Бисфосфонаты проникают через плаценту; поэтому их следует использовать только в

экстренных случаях в качестве кратковременного вмешательства перед операцией [20]. Кальцимитетики эффективны для снижения S-Ca при РНРТ; однако они редко использовались во время беременности [21].

Другие исследования в литературе сообщают о хороших результатах, связанных с беременностью, у пациенток, которым была проведена операция на паращитовидных железах во время беременности [26, 28]. На основании данных наблюдений становится очевидным, что показатель успешности операции на паращитовидных железах и других результатов, связанных с хирургическим вмешательством, ниже в когорте беременных, чем в общей популяции [33, 34].

Консервативное ведение, как было показано, значительно снижает осложнения у матери и плода [22]. Внутривенная или пероральная регидратация с форсированным диурезом или без него является первой линией лечения [23]. В литературе описаны лишь 4 случая первичного гиперпаратиреоза у женщин, принимавших цинакальцет во время беременности [15].

Лечение ПГПТ во время беременности является сложной задачей по двум важным причинам. Одна из них - это последствие высокого уровня кальция для исходов для матери и плода, хотя сообщения о его эффектах противоречивы. Некоторые авторы сообщали о материнской гипертензии, преэклампсии, выкидышах и преждевременных родах, связанных с гиперкальциемией [24-26], тогда как другие этого не делали [27, 28]. Аналогичным образом, неблагоприятные исходы для плода, включая мертворождение и задержку внутриутробного развития, были зарегистрированы некоторыми [29, 30], но не другими [26]. Вторая причина - потенциальные риски медикаментозного и хирургического лечения РНРТ во время беременности. Решения о лечении осложняются отсутствием доказательств и, следовательно, ясности в отношении наилучшего времени для медицинского или хирургического вмешательства во

время беременности. Это решение принимается в каждом конкретном случае; часто на основе местного опыта и наличия экспертизы; В идеале, это должна быть многопрофильная команда (МДК), как рекомендует Национальный институт здравоохранения и качества медицинской помощи (NICE) в Великобритании [31]. Рекомендации четвёртого международного семинара поддерживают хирургический подход к пациентам младше 50 лет, к которому, вероятно, будут относиться все беременные пациентки [32]. Однако в рекомендациях не обсуждается беременность или, более конкретно, сроки проведения операции в зависимости от беременности.

Таким образом, выполненный обзор литературы показал, лечение гиперкальциемии во время беременности остается сложной задачей из-за отсутствия четких рекомендаций и ограничений в области визуализации для предоперационной локализации. Кроме того, остается множество нерешенных вопросов:

1.Какова частота гиперкальциемии во время беременности и какова доля случаев первичного гиперпаратиреоза как основной причины гиперкальциемии у беременных женщин?

2.Каково влияние различных степеней гиперкальциемии на исходы для матери и плода?

3.Каковы долгосрочные последствия гиперкальциемии, например, для здоровья костей у детей, рожденных от матерей, у которых во время беременности была гиперкальциемия?

Выводы. Хирургическое вмешательство во время беременности обычно проводится во втором триместре с благоприятными результатами; поэтому вариант хирургического лечения следует рассматривать для всех беременных пациенток со значительной гиперкальциемией вследствие ПГПТ.

Литература

- 1.Kort KC, Schiller HJ, Numann PJ. Гиперпаратиреоз и беременность. // Am J Surg. 1999 Янв;177(1):66-8. doi: 10.1016/s0002-9610(98)00302-x.
2. Carella MJ, Gossain VV. Гиперпаратиреоз и беременность: описание случая и обзор. // J Gen Intern Med. 1992 Июл-Авг;7(4):448-53. doi: 10.1007/BF02599166.
3. Croom RD 3rd, Thomas CG Jr. Первичный гиперпаратиреоз во время беременности. // Surgery. 1984 Дек;96(6):1109-18.
4. Kristoffersson A, Dahlgren S, Lithner F, Järhult J. Первичный гиперпаратиреоз при беременности. // Surgery. 1985 Мар;97(3):326-30.
5. Nastos C, Paspala A, Mavroeidi I, Stavratou F, Lampadiari V, Kalantaridou S, Peppas M, Pikoulis E. Хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза во время беременности: систематический обзор литературы. // Gynecol Endocrinol. 2021 Дек;37(12):1086-1095. doi: 10.1080/09513590.2021.1932801.
6. Gokkaya, N., Gungor, A., Bilen, A., Bilen, H., Gviniashvili, D., & Karadeniz, Y. (2016). Первичный гиперпаратиреоз при беременности: серия случаев и