



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.26.5.004>



Данилова Л.И.¹✉, Короленко Г.Г.¹, Бурко И.И.¹, Лущик М.Л.¹, Романовский А.А.¹,
Исачкина О.Н.^{2,1}, Басик А.Р.², Дашкевич Е.И.², Якубовский С.В.³

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

² 10-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

³ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Гиперкальциемический криз в клинической практике: клинико-лабораторные проявления и особенности коррекции

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Данилова Л.И. – идея статьи, план написания, написание разделов, редактирование статьи; Короленко Г.Г. – план написания, сбор данных, написание текста, редактирование статьи; Бурко И.И. – сбор данных, написание раздела; Лущик М.Л. – сбор данных, написание раздела; Романовский А.А. – сбор данных, написание раздела; Исачкина О.Н. – сбор данных; Басик А.Р. – сбор данных; Дашкевич Е.И. – сбор данных; Якубовский С.В. – сбор данных.

Подана: 02.09.2023

Принята: 09.10.2023

Контакты: Larisa.dan@gmail.com

Резюме

Гиперкальциемия представляет собой опасное для жизни состояние, которое может быть причиной острого почечного повреждения, неврологических расстройств, аритмии и остановки сердца. Основными причинами гиперкальциемии являются гиперпаратиреоз, злокачественные новообразования, лимфопролиферативные и гранулематозные заболевания. Быстрое нарастание органной недостаточности при наличии гиперкальциемии свидетельствует о начале развития гиперкальциемического криза. Представляя собой достаточно редкое осложнение гиперкальциемии, гиперкальциемический криз считается одной из самых частых причин летальных исходов при первичном гиперпаратиреозе. По данным литературы, летальность при гиперкальциемическом кризе составляет 57–60%. На примере клинического случая в статье представлен анализ основных принципов ведения пациентов в состоянии гиперкальциемического криза при первичном гиперпаратиреозе.

Ключевые слова: диурез, гиперкальциемия, гиперкальциемический криз, гиперпаратиреоз, «синдром голодных костей»

Danilova L.¹, Korolenko G.¹, Burko I.¹, Lushchik M.¹, Romanovsky A.¹, Isachkina O.^{2,1}, Basik A.²,
Dashkevich E.², Yakubouski S.³

¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

² 10th City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

³ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Hypercalcemic Crisis in Clinical Practice: Clinical and Laboratory Manifestations and Peculiarities of Correction

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Danilova L. – concept and design of the review, writing and editing of the manuscript, approval of the manuscript for publication; Korolenko G. – design of the review, data collection, writing, editing and formatting of the manuscript; Burko I. – data collection, writing of the section of the manuscript; Lushchik M. – data collection, writing of the section of the manuscript; Romanovsky A. – data collection, writing of the section of the manuscript; Isachkina O. – data collection; Basik A. – data collection; Dashkevich E. – data collection; Yakubouski S. – data collection.

Submitted: 02.09.2023

Accepted: 09.10.2023

Contacts: Larisa.dan@gmail.com

Abstract

Hypercalcemia is a life-threatening condition that can cause acute kidney injury, neurological disorders, arrhythmias, and cardiac arrest. The main causes of hypercalcemia are hyperparathyroidism, malignant neoplasms, lymphoproliferative and granulomatous diseases. Rapidly progressing multiple organ failure in hypercalcemia indicates the onset of hypercalcemic crisis. On the one hand, hypercalcemic crisis is a rare complication of hypercalcemia. On the other hand, it is one of the most common causes of death in primary hyperparathyroidism. According to the literature, mortality associated with hypercalcemic crisis is 57–60%. A clinical case study is presented to analyze the basic principles of managing patients with hypercalcemic crisis in primary hyperparathyroidism.

Keywords: diuresis, hypercalcemia, hypercalcemic crisis, hyperparathyroidism, hungry bone syndrome

■ ВВЕДЕНИЕ

Внедрение в клиническую практику рутинного определения содержания кальция в сыворотке крови привело к улучшению ранней диагностики состояний, сопровождающихся гиперкальциемией [1]. Между тем не является редкостью верификация у пациентов в критическом состоянии токсической гиперкальциемии, уточнение генеза которой порой вызывает определенные трудности.

Ионы кальция играют ключевую роль в разных метаболических процессах [2]. Это согласование возбуждения и сокращения мышечных клеток, поддержание стабильности клеточных мембран, регуляция трансмембранной передачи сигналов. Из-за этих важных метаболических функций уровень кальция в сыворотке крови поддерживается строго в узком диапазоне за счет регулирующего влияния паратгормона (ПТГ) на мобилизацию кальция из костей, всасывание его в кишечнике через активацию витамина D в почках. Повышение уровня ионизированного кальция вызывает гиперполяризацию нервно-мышечных клеток мембран, что делает их резистентными к стимуляции. Такая гиперполяризация может приводить к нервно-психическим расстройствам, желудочно-кишечным нарушениям, сердечно-сосудистым заболеваниям, нарушению функции почек, симптомам со стороны опорно-двигательного аппарата [2].

Гиперкальциемия представляет собой опасное для жизни состояние, которое может быть причиной острого почечного повреждения (ОПП), неврологических расстройств, аритмии и остановки сердца. Основными причинами гиперкальциемии являются гиперпаратиреоз, злокачественные новообразования, лимфопролиферативные и гранулематозные заболевания. Среди более редких причин гиперкальциемии следует упомянуть тиротоксикоз, хроническую надпочечниковую недостаточность, феохромоцитому, передозировку витамина D [2].

Быстрое нарастание органной недостаточности при наличии гиперкальциемии свидетельствует о начале развития гиперкальциемического криза (ГК). ГК – грозное осложнение, возникающее в результате резкого повышения уровня кальция крови, которое может быть спровоцировано инфекционными заболеваниями, переломами костей, длительной иммобилизацией, приемом антацидных средств [1].

ГК является достаточно редким осложнением гиперкальциемии. И в то же время ГК остается одной из самых частых причин летальных исходов при первичном гиперпаратиреозе (ПГПТ). По данным литературы, летальность при ГК достигает 57–60% наблюдений. Многие авторы отмечают, что полной корреляции между уровнем кальция и тяжестью состояния пациента может не быть [1–3], хотя и продолжают выделять несколько уровней гиперкальциемии. При легкой степени повышение общего кальция составляет не более 3,0 ммоль/л, ионизированного – 1,5 ммоль/л. Риск развития ГК маловероятен. Умеренная гиперкальциемия характеризуется повышением общего кальция от 3,0 до 3,5 ммоль/л, ионизированного кальция – в пределах 1,5–1,8 ммоль/л, умеренным повышением риска ГК. Очень высокий риск ГК имеет место при тяжелой гиперкальциемии, когда содержание общего кальция более 3,5 ммоль/л, ионизированного – более 1,8 ммоль/л [1].

Важно отметить, что ГК характеризуется развитием полиорганной дисфункции. Главный патогенетический механизм ГК – нарастающая гиперкальциемия. Клинические признаки гиперкальциемии неспецифичны и зависят от скорости ее развития и причины. Если повышение уровня кальция в сыворотке крови происходит постепенно, симптомы ГК могут отсутствовать, даже если концентрация кальция будет очень высокой (>3,5 ммоль/л). И наоборот, если повышение содержания кальция в сыворотке крови очень быстрое, симптомы могут проявляться при более низких уровнях. Пожилой возраст и наличие других сопутствующих заболеваний, таких как диабет, почечная недостаточность и болезни сердца, могут приводить к более тяжелым проявлениям гиперкальциемии. Особенно опасно нарастание гиперкальциемии при гиперпаратиреозе, а именно при его первичной форме, когда нарушен механизм обратной связи между ПТГ и кальцием крови – избыток кальция не тормозит выработку ПТГ. Ведущие признаки ГК определяются нарушением функции тех органов, в которых процессы кальциноза были выражены в большей степени, – прогрессирующая почечная, сердечно-сосудистая или цереброваскулярная недостаточность с глубоким подавлением дыхательного и сосудодвигательного центров [4].

Чаще всего развитие ГК начинается с болей в животе, тошноты, рвоты, приводящей к обезвоживанию организма и гипотонии. Токсическое влияние гиперкальциемии вызывает повреждение почечных канальцев с развитием полиурии вследствие нарушенной чувствительности к антидиуретическому гормону, что также усугубляет обезвоживание организма. На фоне токсических концентраций кальция в почках и, как следствие, канальцевой дисфункции усиливается выведение калия вплоть до критических значений гипокалиемии. Выраженная мышечная слабость как проявление и гиперкальциемии, и гипокалиемии часто является определяющей жалобой пациентов в начале кризового течения гиперкальциемии.

Почечные проявления воздействия гиперкальциемии включают нефролитиаз, нефрокальциноз и ОПП. Пациенты могут предъявлять жалобы, характерные для почечной колики. Прогрессирующе снижается СКФ. На этом фоне АД может снижаться, но чаще стойко повышено, не поддается коррекции.

При нарастании гиперкальциемии отмечаются психоэмоциональные проявления (нарушение концентрации внимания, возбуждение), при ухудшении состояния наблюдается изменение сознания вплоть до комы.

Частым осложнением при развитии ГК является панкреатит, в том числе и тяжелые формы.

Сердечно-сосудистые проявления включают нарушение проводимости и сердечного ритма, укорочение интервала QT вплоть до остановки сердечной деятельности.

В какой из этих моментов начинающегося неблагополучия произойдет трагедия – предсказать невозможно, поэтому действия врачебного персонала должны быть быстрыми и решительными для снижения высокого содержания кальция в организме [4].

Опубликованные работы содержат различные данные о частоте развития ГК. Чаще всего в литературе встречаются описания клинических случаев развития ГК [5–8].

Вероятность развития ГК определяется скоростью нарастания гиперкальциемии, а она в свою очередь зависит от основного заболевания и провоцирующих факторов. Наличие злокачественного заболевания чаще всего ассоциировано с хроническим медленно прогрессирующим ростом кальциемии. Исследование Duval M. и соавт. было проведено с целью оценить, связана ли тяжелая гиперкальциемия ($\text{Ca} > 4$ ммоль/л или 16 мг/дл) с угрожающими жизни сердечными аритмиями или неврологическими осложнениями у пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи [9]. Проведено ретроспективное исследование за 5-летний период (2008–2012 гг.). Первичной конечной точкой было количество угрожающих жизни сердечных аритмий и/или неврологических осложнений во время пребывания в отделении неотложной помощи. Вторичными результатами были корреляция между концентрацией кальция, интервалом QT на ЭКГ и смертностью. Концентрацию кальция измеряли у 126 204 взрослых пациентов. 31 (0,025%) пациент имел тяжелую гиперкальциемию. Медиана концентрации кальция составила 4,3 ммоль/л, максимальное содержание кальция – 5,76 ммоль/л. Двумя наиболее частыми причинами гиперкальциемии были злокачественные новообразования (солидные опухоли) и гематологические заболевания. Таких пациентов было 20 (65%). У 5 (16%) пациентов был ПГПТ. Во время пребывания в отделении неотложной помощи ни у одного пациента не возникло угрожающего жизни сердечного приступа. Не было корреляции между кальциемией и интервалом QT. Ни один из 31 пациента не умер в отделении неотложной помощи [9].

Аналогичные представления об эпидемиологии гиперкальциемии отражены в исследовании Chouhan V.A. и соавт. С января 2015 г. по июнь 2019 г. было обследовано 78 пациентов с гиперкальциемией [10]. Средний скорректированный уровень кальция в сыворотке составил 3,8 ммоль/л. Злокачественные новообразования имели место у 72,2% пациентов, ПГПТ – у 10,5%, в остальных случаях были гранулематозные и лимфопролиферативные заболевания. В этом исследовании, в отличие от предыдущего, были описаны клинические симптомы высоких значений кальция сыворотки крови. Желудочно-кишечные проявления гиперкальциемии отмечены у 8 пациентов (10%). Неврологические признаки присутствовали у 2 пациентов (2,5%). Клинические проявления дегидратации были зарегистрированы в 67% случаев [10].

Таким образом, ранние клинические проявления гиперкальциемии неспецифичны, не всегда клинически значимы и адекватно оцениваются клиницистами. Предугадать скорость их трансформации в развернутую клиническую картину с необратимыми последствиями невозможно.

Важным условием снижения летальности является соблюдение основных принципов коррекции тяжелой гиперкальциемии. Принципы лечения гиперкальциемии злокачественных образований определены в Рекомендациях по клинической практике Эндокринного общества 2023 года [11]. Они имеют свои особенности в виде длительной терапии такими препаратами, как бисфосфонаты, деносумаб, цинакальцет. Клиническим проявлениям тяжелой гиперкальциемии при ПГПТ присущи свои отличия – быстро нарастающая дегидратация и прогрессирующее ухудшение азотовыделительной функции почек [12]. Однако разделы, посвященные лечению тяжелой гиперкальциемии при ПГПТ в соответствующих руководствах,



содержат краткую общую информацию. Это обстоятельство вносит разногласия в ее толкование и, как следствие, приводит к недостаткам в ведении пациентов с ГК [1, 3, 13].

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Приводим клинический случай тяжелой гиперкальциемии на фоне впервые диагностированного ПГПТ.

Пациентка К. 62 лет поступила в эндокринологическое отделение УЗ «10-я ГКБ» в экстренном порядке с диагнозом: гипокалиемия, дискогенная радикулопатия, дегенеративный спондилолистез. Месяц назад до поступления была прооперирована по поводу стеноза позвоночного канала. При поступлении в отделение пациентка жаловалась на выраженную общую слабость, слабость в конечностях, жажду и частое мочеиспускание. Указанные жалобы беспокоили в течение 2 недель. При объективном осмотре состояние пациентки было расценено как среднетяжелое. Обращала на себя внимание выраженная вялость, адинамия пациентки, отмечалась бледность слизистых и кожных покровов. Уровень АД был 100/60 мм рт. ст., пульс 86 в минуту.

Лабораторно в сыворотке крови были определены низкие значения калия – 2,5 ммоль/л, но крайне высокие величины кальция, скорректированного по альбумину, – 4,7 ммоль/л, повышенные значения креатинина – 176 мкмоль/л; диагностирована анемия – Нв 95 г/л. Расчетная СКФ составила 26 мл/мин. Биохимическое исследование сыворотки крови выявило сниженный уровень фосфора – 0,67 ммоль/л. Гормональное исследование обнаружило высокий уровень паратгормона – 438 пг/мл (референсный интервал 15–57 пг/мл) и низкие значения витамина D – 13 нг/мл.

УЗИ органов шеи выявило 2 образования в проекции нижних паращитовидных желез. Протокол исследования: в проекции паращитовидной железы справа гипозоногенное образование 19,7×15,6 мм, кровоток преимущественно по периферии, аналогичное образование в проекции паращитовидной железы слева 11,5×8,8 мм (рис. 1 и 2).

Данные УЗИ были дополнены и подтверждены результатами МРТ. УЗИ почек уролитиаз не обнаружило. Согласно ЭКГ нарушений ритма, проводимости, длительности интервала QT также выявлено не было.

Клинический диагноз был очевиден: первичный гиперпаратиреоз, аденомы нижних паращитовидных желез. Токсическая гиперкальциемия. Гиперкальциемический криз. Уремия (рСКФ 26 мл/мин). Гипокалиемия. Анемия.

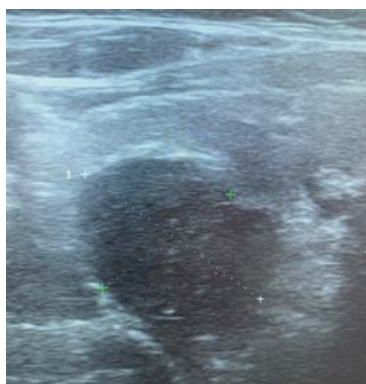


Рис. 1. Образование паращитовидной железы справа
Fig. 1. Formation of the parathyroid gland on the right

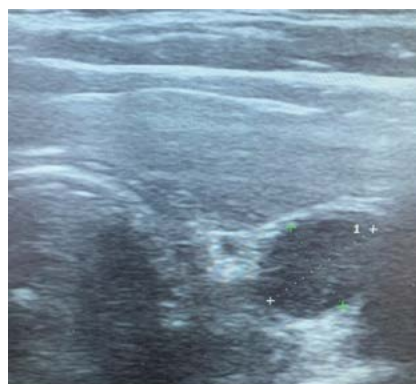


Рис. 2. Образование паращитовидной железы слева
Fig. 2. Formation of the parathyroid gland on the left

В ходе динамического наблюдения состояние пациентки ухудшалось: увеличилась слабость, адинамия, сохранялась тенденция к гипотонии, нарастала уремия, появилась тошнота, была однократно рвота.

Пациентке было начато проведение интенсивной терапии – форсированный диурез, введение глюкокортикоидов. Проведение форсированного диуреза и введение глюкокортикоидов на начальном этапе привели к усугублению гипокалиемии без изменений в содержании кальция. Ситуация была исправлена после установки центрального катетера и оценки степени дегидратации.

На 3-й день пребывания в стационаре после коррекции гиповолемии, гипокалиемии пациентка была успешно прооперирована. Были удалены аденомы нижней правой и левой паращитовидных желез. Диагноз аденомы паращитовидных желез справа и слева был подтвержден гистологически.

В раннем послеоперационном периоде уровень паратгормона снизился до 45 пг/мл, значения общего кальция упали до 2,8 ммоль/л.

На 5-й день после операции развился «синдром голодных костей». Наряду с приемом активной формы витамина D в виде рокальтрола в дозе 6 мкг/сут и препаратов кальция в растворенной форме в дозе 3 г в сутки потребовалось введение препаратов кальция парентерально в дозе 100 мл глюконата кальция в течение 5 суток с постепенной отменой препарата.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как и в большинстве случаев, длительное время клинические проявления гиперкальциемии у нашей пациентки отсутствовали. Следует отметить, что рутинное определение уровня кальция не предусмотрено на этапе предоперационной подготовки (пациентке выполнялось оперативное лечение по поводу грыжи межпозвоночного диска). За две недели до поступления в УЗ «10-я ГКБ» в период прохождения реабилитации после хирургического лечения у пациентки появилась жажда и полиурия. Сахарный диабет как причина указанных жалоб был исключен, а биохимический анализ крови выявил только крайне низкие значения калия. Определение уровня кальция по-прежнему не вошло в рутинный план биохимического анализа. Возможно, хирургический стресс и длительная иммобилизация после операции способствовали прогрессированию гиперкальциемии и появлению клинических симптомов у нашей пациентки. В данном клиническом случае ПГПТ манифестировал клинической картиной начала ГК с преобладанием почечной симптоматики. Своеобразной формой проявления канальцевой дисфункции вследствие загруженности почки кальцием у данной пациентки явилась тяжелая степень гипокалиемии. Сопутствующая гипокалиемия является нечастым проявлением нефрокальциноза и сопутствующей канальцевой дисфункции [14].

Типичной ошибкой в ведении пациентов с ГК является недооценка волемического статуса и недостаточная степень гидратации. Однако отсутствие четких рекомендаций в протоколах разного уровня по ведению токсической гиперкальциемии с угрозой развития ГК привело к отсутствию последовательности в ведении пациентки. Первое, что необходимо выполнить в подобной ситуации, – это установка центрального катетера для оценки степени дегидратации. Второе условие – сначала восполнение дефицита жидкости, а затем использование фуросемида для стимуляции кальцийуреза. Фраза из протоколов как международного, так и национального уровня «форсированный диурез» зачастую трактуется как «сколько влили, столько надо выделить». Исходя из патогенеза ГК, увеличение объема внеклеточной жидкости и экскреции кальция с мочой является первым и основным принципом терапии ГК. Практически все пациенты с тяжелой гиперкальциемией обезвожены из-за индуцированной гиперкальциемией потери солей с мочой и рвоты. Гиповолемия дополнительно снижает почечный клиренс кальция и усугубляет гиперкальциемию. Таким образом, восполнение внеклеточной жидкости изотоническим раствором остается краеугольным камнем терапии. Начальная скорость введения должна составлять 300–500 мл/ч в течение 3–4 часов, после чего скорость может быть

скорректирована для поддержания диуреза на уровне 100–150 мл/ч. Более высокие начальные дозы могут быть рассмотрены, если пациент с низким АД. При выраженной дегидратации суммарно за сутки возможно введение до 6 л жидкости [1, 3, 13, 15].

Проведение форсированного диуреза без адекватной регидратации при неправильном подходе еще больше усугубляет обезвоживание. После коррекции гиповолемии с целью повышения почечной экскреции кальция к терапии могут быть добавлены петлевые диуретики. Полагают, что повышение натрийуреза увеличивает концентрацию кальция в моче. В этом заключается смысл проведения форсированного диуреза фуросемидом на фоне продолжающейся инфузионной терапии. Форсированный диурез ассоциирован с развитием гипокалиемии и гипомагниемии, в связи с чем необходимы частый контроль электролитных показателей и восполнение электролитов в случае их дефицита. В условиях гипергидратации может развиваться отек легких, поэтому целесообразно проводить мониторинг центрального венозного давления. Необходим осторожный подход в выборе доз фуросемида во избежание повторного обезвоживания. Регидратационная терапия в сочетании с форсированным диурезом показана практически во всех случаях тяжелой гиперкальциемии, однако необходимо помнить об усилении риска камнеобразования в почках на фоне повышенной экскреции кальция [4].

В нашем клиническом случае за вторые сутки накануне проведения хирургического лечения было введено 3600 мл жидкости парентерально, при этом было выделено 1800 мл мочи. На фоне инфузионной терапии и адекватного восполнения потерь калия содержание кальция снизилось всего до 4,1 ммоль/л, что подтверждает положение Эндокринного общества о том, что петлевые диуретики малоэффективны в снижении уровня кальция в сыворотке крови [15].

На первом этапе лечения пациентке были назначены ГК. Выбор в их пользу был сделан на основании европейских рекомендаций по лечению острой гиперкальциемии как терапии второй линии [15].

Глюкокортикоиды подавляют всасывание кальция в желудочно-кишечном тракте. Они являются предпочтительными в лечении гиперкальциемии из-за чрезмерного всасывания кальция в кишечнике. Повышенное всасывание кальция в кишечнике связано с передозировкой витамина D, эндогенной гиперпродукцией кальцитриола (1,25-дигидроксивитамина D), наиболее активного метаболита витамина D. Повышенная продукция кальцитриола может иметь место у пациентов с хроническими гранулематозными заболеваниями (например, с саркоидозом) и у лиц с лимфомой. У таких пациентов использование глюкокортикоидов (преднизолон 20–40 мг/день) обычно снижает концентрацию кальция в сыворотке крови в течение 2–5 дней за счет уменьшения продукции кальцитриола активированными мононуклеарами в легких и лимфатических узлах [2]. В настоящее время место глюкокортикоидов определено как терапия гиперкальциемии при лимфопролиферативных и гранулематозных заболеваниях [11].

Ингибирование резорбции костной ткани для подавления поступления в кровоток кальция является следующим важным принципом ведения ГК. При выборе антирезорбтивных препаратов необходимо знать ожидаемое время старта их гипокальциемического действия, их гипокальциемический потенциал и отрицательное влияние на почки. Не менее важным аспектом является то обстоятельство, что данные препараты не являются средствами первой необходимости и поэтому не всегда имеются в наличии в отделениях больниц. В нашем случае также не было возможности ввести антирезорбтивные препараты по причине их отсутствия на момент развития у пациентки ГК. К тому же относительным противопоказанием являлось снижение СКФ менее 35 мл/мин, а именно 26 мл/мин, и впоследствии еще ниже.

К антирезорбтивным препаратам относятся кальцитонин лосося, бисфосфонаты и деносумаб.

Кальцитонин лосося имеет быстрое начало действия, увеличивает экскрецию кальция почками и уменьшает резорбцию кости, опосредованную остеокластами. Следует начинать одновременно с введением физиологического раствора. Рекомендуемая доза кальцитонина

составляет 4 ЕД/кг подкожно или внутримышечно каждые 12 часов в течение 48 часов. Хотя кальцитонин является относительно слабым антирезорбтивным средством, он быстро снижает уровень кальция в сыворотке крови (на 0,3–0,5 ммоль/л) через 4–6 часов после начала лечения.

Бисфосфонаты более эффективны, чем физиологический раствор и кальцитонин, при умеренной или выраженной гиперкальциемии, особенно при злокачественных новообразованиях. Оптимальным препаратом для быстрого снижения кальциемии является памидроновая кислота с самым коротким периодом старта действия, широко применяется при ГК в США. Используется золедроновая кислота 4 мг внутривенно в течение 15 минут, памидронат 60–90 мг в течение 2–4 часов внутривенно, ибандронат 2, 4 и 6 мг, введенные в течение 2 часов. Пероральные бисфосфонаты не назначаются для лечения тяжелой или острой гиперкальциемии. Бисфосфонаты нефротоксичны, противопоказаны при СКФ менее 35 мл/мин. Гипокальциемический эффект развивается в течение 72 часов [2]. Использование бисфосфонатов может вызывать гипокальциемию, особенно при дефиците витамина D [15].

Деносумаб не выводится почками, поэтому нет ограничений по его применению у пациентов с хронической болезнью почек, у которых бисфосфонаты применяются с осторожностью или которым они противопоказаны. Гипокальциемический эффект развивается через 4–7 дней от начала приема.

Поскольку начало действия бисфосфонатов и деносумаба медленное, важно начинать введение бисфосфонатов или деносумаба одновременно с регидратацией и кальцитонином.

Особое место в ведении пациентов с гиперкальциемией занимают кальцимиметики. Кальциевый рецептор (CaSR) является регулятором синтеза и секреции ПТГ. Он экспрессируется в клетках паращитовидной железы, нефроне и других тканях. Кальцимиметики повышают чувствительность CaSR к внеклеточному кальцию, тем самым снижая секрецию ПТГ и концентрацию кальция в сыворотке. Начальная доза составляет 30 мг/сут с последующим титрованием каждые 2–4 недели до достижения оптимального уровня кальция. Эффект кальцимиметиков начинается проявляться через 3–4 дня. Наиболее подходящая ситуация для применения кальцимиметиков – вторичный гиперпаратиреоз при ХБП.

Таким образом, указанные препараты будут оказывать гипокальциемическое действие с отсрочкой во времени. Наиболее эффективным и быстрым способом снижения значений токсической гиперкальциемии с угрозой ГК или началом его развития является гемодиализ.

Место гемодиализа нечетко определено в рекомендациях международного уровня, его применение оговорено при отсутствии диуреза после адекватной регидратации [1, 3, 15]. В национальных протоколах прописано, что гемодиализ применяется при гиперкальциемии более 4 ммоль/л с неврологическими симптомами, а также при ограниченных возможностях гидратации (сердечная недостаточность, острый коронарный синдром, почечная недостаточность) [16].

Гемодиализ является эффективным методом терапии у пациентов с тяжелой рефрактерной гиперкальциемией. Наряду с консервативным лечением гемодиализ с низким содержанием кальция следует рассматривать в случаях ОПП, а также в случае, когда агрессивная инфузионная терапия относительно противопоказана или неэффективна. Даже при отсутствии ОПП выраженная гиперкальциемия является показанием к гемодиализу. Отрицательный баланс кальция получается при концентрации кальция в диализате 1,25 ммоль/л. Диализат, не содержащий кальция, вызывает симптоматическую гипокальциемию в течение первых 60 минут диализа, однако при этом развивается выраженная гипотония [17].

Для определения места и эффективности гемодиализа в терапии острой гиперкальциемии было проведено ретроспективное исследование Bentata Y. и соавт. За период исследования 197 пациентов были госпитализированы в отделения неотложной помощи по поводу гиперкальциемии с уровнем скорректированного по альбумину кальция в сыворотке выше

3 ммоль/л [18]. Тяжелая гиперкальциемия имела место у 64 пациентов. Средний возраст пациентов варьировал от 16 до 88 лет. Среднее скорректированное значение общего кальция в сыворотке составило 4,4 ммоль/л. У 56% пациентов была гипокалиемия. Применение заместительной почечной терапии (ЗПТ) с низким содержанием кальция в диализате (1,25 ммоль/л) выполнялось во всех случаях. Каждому пациенту было проведено не менее 2 сеансов гемодиализа. Первый сеанс гемодиализа проведен в течение 6 часов после поступления пациента. Второй сеанс гемодиализа проводили через 12–24 часа. Гемодиализ с диализатом с низким содержанием кальция следует проводить в течение нескольких часов после постановки диагноза, особенно при наличии неврологических симптомов и/или отклонений на электрокардиограмме, независимо от функции почек, поскольку сердечная аритмия может быстро прогрессировать до полной блокады и остановки сердца. От 1 до 3 сеансов гемодиализа обычно достаточно, чтобы снизить уровень кальция в среднем на 1,2 ммоль/л [18]. Снижение таким способом гиперкальциемии дает возможность на некоторый период времени разгрузить почки, сердце и мозг.

Поскольку клиническая больница, в которой лечилась наша пациентка, не располагала возможностью проведения гемодиализа, а диагноз ПГПТ с выявленными аденомами паращитовидных желез был установлен в рекордно короткие сроки, все усилия были направлены на подготовку к экстренному хирургическому лечению.

Как следует из международных рекомендаций, ГК при ПГПТ является показанием для проведения экстренной операции. Консервативная тактика в отношении пациентов с тяжелой гиперкальциемией должна рассматриваться в качестве «подготовки» к оперативному лечению и, по возможности, проводиться в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии [1, 3]. Для уменьшения риска общей анестезии используются консервативные методы, направленные на коррекцию гиповолемии, гипокалиемии, стимулирование почечной экскреции кальция и торможение ускоренной резорбции костной ткани. Оптимальные сроки для паратироидэктомии у пациентов с ГК остаются дискуссионными [1]. Этим пациентам всегда показано хирургическое вмешательство либо во время кризиса, если стандартные нехирургические меры не дали результата, либо вскоре после этого, когда состояние пациента стало более стабильно [19].

Развившийся после операции «синдром голодных костей» обусловлен массивным переходом кальция в костную ткань. В подтверждение данного положения уровень паратгормона был ближе к верхней границе референсного диапазона, что исключало послеоперационный гипопаратиреоз. Инфузионная терапия препаратами кальция продолжалась в течение 5 дней. При выписке был рекомендован прием препаратов колекальциферола и активной формы витамина D, препаратов кальция.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный случай демонстрирует особенности клинической картины впервые выявленного ПГПТ с манифестацией в виде начальных проявлений ГК, выраженной гипокалиемии. Объемные образования нижних паращитовидных желез были как диагностированы ультразвуковым методом, так и подтверждены методом МРТ. Слаженная команда хирургов и реаниматологов провела оперативное лечение в кратчайшие сроки, подтвердив положение о том, что в случае ПГПТ хирургическое лечение является действенным способом прервать токсическую гиперкальциемию. При ведении пациентов с токсической гиперкальциемией и развитием ГК важно оценить возможность того лечебного учреждения, куда экстренно был госпитализирован пациент, чтобы правильно расставить приоритеты в тактике ведения. В случае истинного ГК при ПГПТ гемодиализ и экстренное хирургическое вмешательство являются наиболее действенными способами спасения пациента.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mokrysheva N.G., Eremkina A.K., Mironova S.S. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):94–124. Available at: <https://doi.org/10.14341/probl12801>. (in Russian)
2. Corin H. Hypercalcemia – clinical diagnosis and management. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2022;18(1):138. doi: 10.4183/aeb.2022.138
3. Bilezikian J.P., Khan A.A., Silverberg S.J. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res*. 2022;37(11):2293–2314. doi: 10.1002/jbmr.4677
4. Mkrtumyan A.M., Nelaeva A.A. *Emergency endocrinology: textbook*. 3rd ed., rev. Moscow: GEOTAR-Media. 2022; 128 p. (in Russian)
5. Khan Q., Rattray C., Masud A. An exciting case of acute on chronic hypercalcemia in the setting of chronic primary hyperparathyroidism: a case report and diagnostic approach. *Cureus*. 2022;14(11):e31202. doi: 10.7759/cureus.31202
6. Li C., Zhang J., Zhu Y. Acute cardiac damage and acute kidney injury associated with hypercalcemia crisis in hyperparathyroidism: a case report. *J Int Med Res*. 2021;49(10):3000605211050614. doi: 10.1177/03000605211050614
7. Ziegler R. Hypercalcemic crisis. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12 Suppl 17:S3–S9.
8. Gavrilova E.G., Khrapov K.N. Hypercalcemic hyperparathyroid crisis. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2019;16(3):55–62. Available at: <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-3-55-62>. (in Russian)
9. Duval M., Bach K., Masson D. Is severe hypocalcemia immediately life-threatening? *Endocr Connect*. 2018;7(10):1067–1074. doi: 10.1530/EC-18-0267
10. Chouhani B., Allata Y., Chouhani W. Hypercalcemia: Is dialysis still an option? *Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases*. 2022;12:103–111. doi: 10.4236/ojemd.2022.124008
11. El-Hajj Fuleihan G., Clines G.A., Hu M.I. Treatment of hypercalcemia of malignancy in adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(3):507–528. doi: 10.1210/clinem/dgac621
12. Turan U., Kilavuz H., Irkorucu O. Clinical features of hypercalcemic crisis in primary hyperparathyroidism. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2021;17(4):493–497. doi: 10.4183/aeb.2021.493
13. Bollerslev J., Rejnmark L., Zahra A., 2021 PARAT Working Group. European Expert Consensus on Practical Management of Specific Aspects of Parathyroid Disorders in Adults and in Pregnancy: Recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders. *Eur J Endocrinol*. 2022;186(2):R33–R63. doi: 10.1530/EJE-21-1044
14. Khalid R., Rizwan S. Primary hyperparathyroidism – case report of a female patient with hypercalcemic crisis. *Endocrinology and Disorders*. 2021;5(6):087. doi: 10.31579/2640-1045/087
15. Walsh J., Gittoes N., Selby P.; Society for Endocrinology Clinical Committee. Society for Endocrinology Endocrine Emergency Guidance: Emergency management of acute hypercalcaemia in adult patients. *Endocr Connect*. 2016;5(5):G9–G11. doi: 10.1530/EC-16-0055
16. Clinical protocol "Diagnostics and treatment of patients with diseases of the parathyroid glands (adult population)" (approved by Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated June 21, 2021 No. 85). Available at: <https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/standarty-obsledovaniya-i-lecheniya/endokrinologiya-naruseniya-obmena-veshchestv.php> (accessed April 10, 2023). (in Russian)
17. Cardella C.J., Birkin B.L., Rapoport A. Role of dialysis in the treatment of severe hypercalcemia: report of two cases successfully treated with hemodialysis and review of the literature. *Clin Nephrol*. 1979;12(6):285–290.
18. Bentata Y., Benabdelhak M., Haddiya I., Oulali N., Housni B. Severe hypercalcemia requiring acute hemodialysis: A retrospective cohort study with increased incidence during the Covid-19 pandemic. *Am J Emerg Med*. 2022;51:374–377. doi: 10.1016/j.ajem.2021.11.013
19. Perrier N., Lang B.H., Farias L.C.B. Surgical Aspects of Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2022;37(11):2373–2390. doi: 10.1002/jbmr.4689