



# ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЧЕСКИЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОИДНЫЙ КРИЗ

Е. Г. ГАВРИЛОВА, К. Н. ХРАПОВ

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», Санкт-Петербург, РФ

Гиперкальциемический гиперпаратиреοидный криз является редким и потенциально опасным для жизни проявлением первичного гиперпаратиреοза. Представлен случай лечения 66-летней пациентки, у которой после нейрохирургического вмешательства развился гиперкальциемический гиперпаратиреοидный криз. При целенаправленной диагностике с помощью компьютерной томографии была выявлена эктопически расположенная аденома паращитовидной железы. Консервативная терапия оказалась неэффективной, что обусловило необходимость выполнения хирургического вмешательства – торакоскопического удаления аденомы. На этом примере рассмотрены современные подходы к диагностике и лечению данного состояния.

**Ключевые слова:** гиперкальциемия, гиперкальциемический гиперпаратиреοидный криз, интенсивная терапия

**Для цитирования:** Гаврилова Е. Г., Храпов К. Н. Гиперкальциемический гиперпаратиреοидный криз // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 3. – С. 55-62. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-3-55-62

## HYPERCALCEMIC HYPERPARATHYROID CRISIS

E. G. GAVRILOVA, K. N. KHRAPOV

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Hypercalcemic hyperparathyroid crisis is a rare and potentially life threatening manifestation of primary hyperparathyroidism. The article describes a clinical case of a 66-year old female patient who developed hypercalcemic hyperparathyroid crisis after neurosurgical intervention. Computed tomography used for targeted diagnostics detected parathyroid adenoma of the ectopic localization. The conservative therapy failed and the surgery was indicated - thoracoscopic excision of adenoma. This clinical case illustrates the contemporary approaches to diagnostics and management of this disorder.

**Key words:** hypercalcemia, hypercalcemic hyperparathyroid crisis, intensive care

**For citations:** Gavrilova E.G., Khrapov K.N. Hypercalcemic hyperparathyroid crisis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 3, P. 55-62. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-3-55-62

Гиперкальциемический гиперпаратиреοидный криз (ГГК) является редким, угрожающим жизни осложнением первичного гиперпаратиреοза (ППП) [5]. Единого общепризнанного определения гиперкальциемического криза в настоящее время не существует, при этом известно, что повышение уровня сывороточного кальция более 3,75 ммоль/л, как правило, связано с быстрым нарушением функционирования нервной системы, сердца, желудочно-кишечного тракта и с развитием острой почечной недостаточности. Это чрезвычайная ситуация, которая требует агрессивной медикаментозной терапии и раннего хирургического вмешательства. Без соответствующего лечения летальность при развитии ГГК может достигать 100% [7, 26].

Гиперкальциемия, обычно компенсированная, наиболее часто наблюдается при ППП, приеме витамина Д, злокачественных опухолях различной локализации, вырабатывающих паратиреокрин-подобные вещества. Менее часто она встречается при тиреотоксикозе, состояниях, индуцированных лекарственной терапией (тиазидные диуретики, литий, эстрогены и антиэстрогены, андрогены, витамин А), саркоидозе, туберкулезе. Кроме того, гиперкальциемия может наблюдаться при длительной иммобилизации, рабдомиолизе, заболеваниях почек и т. д. Однако гиперкальциемический криз в большинстве случаев наблюдается именно при ППП, который обычно развивается при единичной, реже при множественных аденомах или гиперплазии околощитовидных желез [12, 13, 31]. Причиной ППП и

ГГК может быть также карцинома паращитовидной железы (4,5%) [13].

В основном ППП обнаруживается случайно при проведении лабораторных тестов, при этом клинические проявления часто не выражены. Одновременное повышение концентраций плазменного кальция и паратгормона фактически доказывает паратиреοидную природу заболевания. При первой манифестации ППП гиперкальциемический криз развивается редко. Мы столкнулись с такой ситуацией и представляем клинический случай развития тяжелого криза при первой манифестации ППП у пациентки с паратиреοидной аденомой, которой выполняли нейрохирургическое вмешательство.

### Описание клинического случая

Пациентка П. 66 лет поступила в стационар 03.10.2018 г. в экстренном порядке в связи с декомпенсацией сахарного диабета 2-го типа, с выраженной артериальной гипертензией. Из анамнеза известно, что она страдала сахарным диабетом более 10 лет на фоне ожирения 3-й ст., в течение последних 3 лет получала инсулинотерапию. При поступлении в стационар уровень глюкозы в крови составлял более 20 ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина – 9,90%. Пациентка была госпитализирована в отделение терапевтического профиля, где на фоне проводимой терапии достигнута отчетливая положительная динамика в ее состоянии. Однако при дополнительном обследовании, по данным компьютерной томографии (КТ), у нее была выявлена мешковидная аневризма терминального

отдела левой внутренней сонной артерии с наличием небольшой шейки диаметром 5,0 мм, размером 10,9 × 16,6 × 10,3 мм, что послужило основанием для выполнения нейрохирургического оперативного вмешательства в связи с высоким риском разрыва аневризмы.

30.10.2018 г. больной проведено нейрохирургическое вмешательство, клипирование аневризмы оказалось технически невыполнимым, в связи с чем осуществлено окутывание аневризмы мышечным лоскутом. Ближайший послеоперационный период протекал гладко, неврологический статус соответствовал дооперационному. Однако на 6-е сут после операции состояние пациентки стало постепенно ухудшаться, исчез аппетит, появились тошнота, мышечная слабость. По данным КТ новых патологических изменений в зоне оперативного вмешательства не выявлено. В течение последующей недели состояние прогрессивно ухудшалось: появилась сонливость, пациентка перестала самостоятельно передвигаться вследствие нарастания мышечной слабости, не могла самостоятельно принимать пищу.

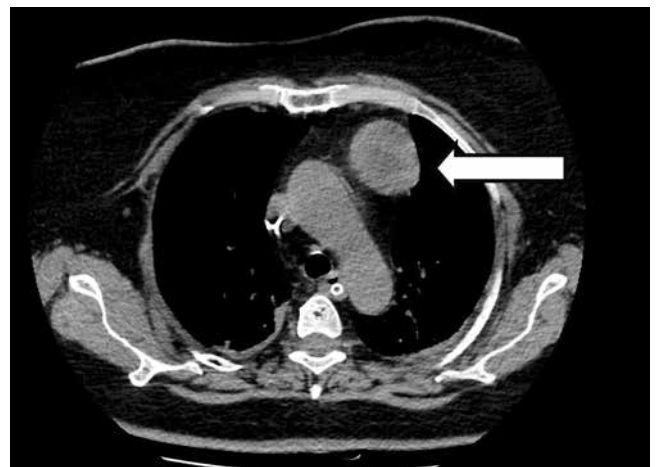
На 13-е сут больная переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в тяжелом состоянии: продуктивному контакту недоступна, уровень сознания – сопор (по шкале Глазго – 10 баллов). Зрачки среднего диаметра, одинакового размера, реакция зрачков на свет сохранена. Тонус мышц низкий, поверхностные (брюшные) и глубокие (коленные и ахилловы) рефлексы резко снижены, симметричные. Патологических рефлексов и менингеальных симптомов не выявлено. Отмечена артериальная гипертензия (АД 178/95 мм рт. ст.), частота дыханий 14 раз в 1 мин, SpO<sub>2</sub> 99%. При поступлении в ОРИТ имелись признаки дегидратации и гиповолемии (сухость языка и кожных покровов, ЦВД 0–5 см водн. ст.). В 1-е сут пребывания в ОРИТ наблюдали полиурию до 5 л/сут (относительная плотность мочи 1 015). При лабораторном исследовании выявлены выраженные нарушения электролитного состава и кислотно-основного состояния (рН 7,44, ВЕ = 18 ммоль/л, рСО<sub>2</sub> 55 мм рт. ст.), гипокалиемия – 1,95 ммоль/л, гиперкальциемия – 3,5 ммоль/л (ионизированный кальций), натрий – 137 ммоль/л. Уровень паратгормона в десятки раз превышал норму – 1 911 пг/мл (12,0–88,0 пг/мл). Кроме того, имелись признаки почечного повреждения – креатинин 0,215 ммоль/л, мочевины 24,0 ммоль/л. На основании полученных данных сделан вывод о развитии у больной ГГК.

Лечение включало инфузионную терапию (0,9%-ный раствор натрия хлорида), коррекцию электролитного состава плазмы крови (уровня кальция), гипотензивную терапию (антагонисты кальция), зондовое энтеральное питание. Дополнительно для коррекции уровня кальция начато введение цинакалцета (кальциймиметическое средство, снижающее уровень паратиреоидного гормона) в начальной дозе 300 мг/сут энтерально и бисфосфоната (золендроновая кислота 4 мг) путем вну-

тривенной инфузии с оценкой динамики кальция и уровня паратгормона.

Несмотря на проводимую терапию, состояние пациентки продолжало ухудшаться. Отмечены резкое снижение мышечного тонуса, нарушение сознания до уровня умеренной комы, появились признаки дыхательной недостаточности (гиповентиляция, РаСО<sub>2</sub> до 60 мм рт. ст.). Выполнена интубация трахеи, инициирована респираторная поддержка. Лабораторные показатели от 16.11.2018 г. (4-е сут в ОРИТ): паратиреоидный гормон – 1 834,9 пг/мл, ионизированный кальций – 2,61 ммоль/л, кальций общий – 4,66 ммоль/л, фосфор неорганический – 1,61 ммоль/л. Несмотря на адекватное восполнение потерь жидкости, отмечены дальнейшее снижение темпа диуреза, рост уровня креатинина (301 мкмоль/л), мочевины (25 ммоль/л). С учетом выраженной гиперкальциемии и наличия признаков острого повреждения выставлены показания к заместительной почечной терапии (гемодиализ).

Одновременно выполняли инструментальные исследования с целью обнаружения возможного новообразования, продуцирующего паратгормон, проводили дифференциальную диагностику с другими причинами гиперпаратиреоза. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) шеи убедительных данных в отношении патологии паращитовидной железы не получено, кроме того, не выявлено признаков наличия эктопической аденомы паращитовидной железы. При выполнении КТ обнаружено образование в переднем средостении, не спаянное с окружающей клетчаткой, с четкими контурами, неоднородной плотности, размером 54 × 36 × 42 мм (рис. 1).

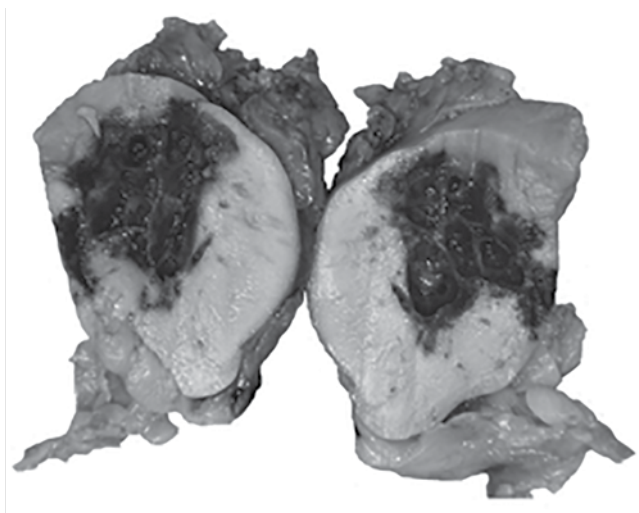


**Рис. 1.** Образование в переднем средостении (КТ), не спаянное с окружающей клетчаткой, с четкими контурами, неоднородной плотности, размером 54 × 36 × 42 мм

**Fig. 1.** Mass in the anterior mediastinum (CT) not adhered with surrounding cellular tissue with a clear outline and inhomogeneous density, dimensions 54 × 36 × 42 mm

В связи с отсутствием эффекта от проводимой консервативной терапии (высокий уровень па-

ратгормона и кальция, признаки множественной органной дисфункции) выставлены показания к выполнению срочного оперативного вмешательства – торакоскопическому удалению новообразования переднего средостения (через 1 сут после верификации эктопической аденомы, на 6-е сут пребывания в ОРИТ). Макроскопически удаленная опухоль представляла собой четко отграниченный узел мягкой консистенции желто-коричневого цвета с участками кровоизлияний и множественными кистами (рис. 2). При микроскопическом и иммуногистохимическом исследованиях установлено, что удаленная опухоль является аденомой паращитовидной железы из главных клеток (ICD-O: 8140/0).



**Рис. 2.** Операционный материал. Новообразование переднего средостения (макроскопически опухоль представляла собой четко отграниченный узел мягкой консистенции желто-коричневого цвета с участками кровоизлияний и множественными кистами)

**Fig. 2.** Surgical specimens. Mass of anterior mediastinum (grossly the mass was a soft node with clearly localized of yellow-brown color with hemorrhagic parts and multiple cysts)

После операции уровень паратгормона снизился до 240 пг/мл, в течение суток отмечено снижение уровня кальция общего с 4,66 до 1,82 ммоль/л, кальция ионизированного с 2,79 до 0,81 ммоль/л.

Уже через 2 ч после операции пациентка попыталась открыть глаза в ответ на команду. В дальнейшем наметилась постепенная положительная динамика в виде восстановления сознания, нормализации показателей электролитного состава крови, нормализации кислотно-основного равновесия, восстановления функции почек. После удаления паратиреоидной железы и нормализации уровня кальция диурез восстановился через 2 сут, при этом суммарно пациентке было проведено 6 сеансов диализа.

Через месяц после операции у пациентки постепенно развилась гипокальциемия, которая потребовала заместительной терапии кальцием и препаратами витамина D<sub>3</sub>.

Ведущим синдромом, определявшим тяжесть состояния пациентки на этом этапе, была дыхательная недостаточность, которая носила преимущественно вентиляционный характер. Причинами дыхательной недостаточности являлись сохраняющаяся мышечная слабость, исходное ожирение и выявленный после операции парез левого купола диафрагмы, инфекционные осложнения. Общая длительность искусственной вентиляции легких составила 55 сут. Длительность пребывания в ОРИТ – 60 сут.

## Обсуждение

В 1923 г. J. W. Dawson et al. сообщили об аутопсии пациента, который умер на фоне синкопального состояния, при этом на секции были выявлены паратиреоидная аденома, фиброзный остит и метастатическая кальцификация. По-видимому, это было первое описание ГГК, хотя авторы его и не распознали [5]. В 1925 г. физиологический эффект паратгормона был изучен на собаках. Повторные инъекции паратгормона приводили к повышению сывороточного уровня кальция, возникновению рвоты и диареи, появлению признаков почечной недостаточности, развитию комы и в конце концов к летальному исходу [4]. В 1932 г. H. Lowenberg et al. сообщили о схожих симптомах (повышение уровня кальция, тошнота, рвота, летаргия) при введении чрезмерного количества паратиреоидного экстракта для лечения пурпуры у 5-летнего мальчика. Пациент был в крайне тяжелом состоянии, но все же поправился после отмены паратиреоидного экстракта [14].

В настоящее время не принято единого определения гиперкальциемического криза, что делает сложным прямое сравнение и анализ проведенных исследований и публикаций. Принято считать, что это состояние, связанное с гиперкальциемией (более 3,5 ммоль/л), которая приводит к развитию полиорганной дисфункции. Как правило, дисфункция органов связана или напрямую обусловлена гиперкальциемией.

К 2007 г. в литературе было менее 350 описаний пациентов с гиперкальциемическим кризом. Эта цифра, вероятно, занижена в связи с отсутствием единого определения, различий в этиологии и вариабельности симптомов, связанных с гиперкальциемией [19, 29].

ПГП является наиболее распространенной причиной развития гиперкальциемического криза [6]. В период между 1978 и 2007 г. опубликована большая серия сообщений (252 случая) о пациентах с ГГК, причиной которого был ПГП [19]. Большинство больных составляли женщины (65%), заболеваемость во всех возрастных группах оказалась приблизительно одинаковой. Из 252 случаев этой серии в 192 диагностировали хирургическую патологию. Одиночная паращитовидная аденома обнаружена у 88% пациентов. У 8% описано эктопическое расположение аденомы; в том числе в средостении, ти-

мусе, трахеопищеводной бороздке и в за грудиной области. Уровень смертности в этой серии составил 7%. Показатели смертности приближались к 100% у пациентов без своевременного хирургического вмешательства [29].

*Клиническая картина.* Гиперкальциемический криз обычно развивается на фоне предшествующей умеренной гиперкальциемии. Многие пациенты с ППП болеют бессимптомно, однако следует заметить, что начальные симптомы гиперкальциемии неспецифичны и могут быть неярко выраженными. Гиперкальциемия влияет на большинство органов и систем. Желудочно-кишечные расстройства являются наиболее частыми, включая анорексию, диспепсию, запор, тошноту, рвоту и боли в животе. Частым осложнением при развитии ГГК является панкреатит, включая тяжелые формы [17, 19]. Почечные проявления воздействия гиперкальциемии включают дегидратацию, полидипсию, олигурию, острое повреждение почек и нефрокальциноз. Больные могут предъявлять жалобы, характерные для почечной колики. При умеренной гиперкальциемии неврологические проявления не выражены, как правило, отмечается мышечная слабость. При нарастании гиперкальциемии появляются когнитивные нарушения (нарушение концентрации внимания, возбуждение), при ухудшении состояния наблюдается изменение уровня сознания, вплоть до комы.

В представленном случае развитие ГГК подтвердили при поступлении больной в ОРИТ, когда сознание у нее было нарушено до уровня сопора. Сложность диагностики обусловлена тем, что ГГК развился в ранний послеоперационный период после вмешательства на головном мозге, клиническая картина могла быть обусловлена этим обстоятельством. Кроме того, известно, что ГГК редко развивается при первой манифестации ППП, а в описываемом случае анамнестических сведений в отношении гиперкальциемии, несмотря на частые госпитализации, не выявлено.

*Диагностика.* При подозрении на ГГК диагностический поиск должен сосредоточиться на установлении или опровержении диагноза ППП. Высокий уровень интактного паратгормона в сыворотке крови и наличие гиперкальциемии, как правило, свидетельствуют о ППП. Есть много других известных причин гиперкальциемии (злокачественные новообразования, прием некоторых препаратов, саркоидоз, заболевания почек и т. д.). В большинстве случаев, не связанных с наличием ППП, вероятность развития тяжелой гиперкальциемии невелика. Правда, иногда все же может потребоваться сложная дифференциальная диагностика. Например, легкая гиперкальциемия может усугубляться приемом высоких доз витамина D и лекарственных средств, включая тиазидные диуретики или содержащие кальций антациды.

Слегка повышенный или нормальный уровень паратгормона на фоне тяжелой гиперкальциемии побуждает к поиску других заболеваний, кроме изо-

лированного ППП. ППП, осложненный саркоидозом, тиреотоксикозом или длительной иммобилизацией пациента, может привести к декомпенсированному гиперкальциемическому кризу.

При подозрении на ППП необходим поиск локализации аденомы паращитовидной железы с помощью методов визуализации, таких как УЗИ, КТ, магнитно-резонансная томография и сцинтиграфия. У пациентов с ГГК часто встречается эктопическое расположение аденомы паращитовидной железы [24]. Распространенными местами эктопической аденомы являются трахеопищеводная бороздка, средостение и вилочковая железа.

В описываемом клиническом случае наличие ППП и развитие ГГК не вызывали сомнений, поскольку уровень паратгормона и концентрация кальция в плазме крови были чрезвычайно высокими. Выявлена и эктопическая аденома паращитовидной железы, причем сделать это удалось только с помощью КТ.

*Консервативное и хирургическое лечение.* Целью консервативной терапии при развитии ГГК являются: 1) снижение уровня кальция, 2) устранение обезвоживания и, следовательно, увеличение почечной экскреции кальция, 3) снижение опосредованной остеокластами резорбции кости. Лечение основной причины гиперкальциемии определяет стратегию лечения. У большинства пациентов для окончательного устранения причины развития ГГК требуется выполнение хирургического вмешательства – паратиреоидэктомии. Точные сроки выполнения паратиреоидэктомии для обеспечения оптимального результата в настоящее время окончательно не определены. Более предпочтительным, по-видимому, является вариант событий, когда выполняется раннее оперативное вмешательство после непродолжительного периода проведения консервативной терапии, направленной на стабилизацию состояния больного. Правда, само определение «раннего» выполнения хирургического вмешательства остается дискуссионным. Так, в одном из исследований средний интервал между клинической манифестацией ГГК и оперативным вмешательством составил около 8 дней, что давало время для проведения обследования и консервативной терапии, направленной на стабилизацию состояния пациента. Смертность вследствие развития ГГК, документированная при такой хирургической тактике, была незначительной [19]. В то же время результаты крупного одностороннего ретроспективного исследования, в котором анализировали опыт работы за 35 лет, не показал существенных различий в длительной выживаемости у пациентов, перенесших операцию в течение 72 ч после диагностики ГГК, по сравнению с теми, кто получал консервативное лечение более 72 ч до выполнения операции [13].

В представленном случае диагноз ГГК был установлен, когда пациентка находилась в критическом состоянии. Оперативное вмешательство было выполнено сразу после верификации эктопической

аденомы, поскольку консервативная терапия была неэффективна.

Высококачественных проспективных исследований в отношении консервативной терапии ГГК в настоящее время не проведено. На основании нескольких больших обсервационных исследований был сделан вывод, что консервативное лечение ГГК лучше всего достигается с помощью комбинации форсированного диуреза и терапии бифосфонатами [3, 13, 19].

У пациентов с ГГК, как правило, наблюдаются гиповолемиа и гипонатриемия вследствие натрийуреза и полиурии, вызванной гиперкальциемией. Экскреция кальция и натрия тесно связаны, реабсорбция натрия в почечных канальцах подавляется гиперкальциемией. Объем внутривенной инфузионной терапии определяется индивидуально для каждого больного в зависимости от степени дегидратации и выраженности сопутствующей патологии. Практический подход состоит в назначении 3–4 л 0,9%-ного раствора натрия хлорида в 1-е сут, а затем от 2 до 3 л в течение следующих 24 ч до достижения диуреза приблизительно 2 л/сут. Применение 0,9%-ного раствора натрия хлорида снижает гиперкальциемию у большинства пациентов, но не приводит к нормокальциемии у больных с тяжелой гиперкальциемией [8, 9, 21]. Инфузионная нагрузка способствует увеличению скорости клубочковой фильтрации, увеличивает фильтрацию кальция через клубочки и ингибирует реабсорбцию кальция в проксимальном отделе нефрона. Натрий также способствует кальцийурезу в дистальном нефроне, что позволяет на фоне инфузионной терапии безопасно использовать петлевые диуретики для дальнейшего кальцийуреза, избегая при этом вредных эффектов перегрузки жидкостью. Как правило, при использовании изотонического раствора натрия хлорида можно ожидать снижения содержания кальция в сыворотке крови на 0,4–0,6 ммоль/л [8, 9].

Введение 0,9%-ного раствора натрия хлорида часто сочетают с назначением петлевых диуретиков. Они блокируют реабсорбцию кальция в восходящей части петли Генле, вызывают кальцийурез. Назначение диуретической терапии не должно рассматриваться до коррекции гиповолемии, учитывая риск нарушения кровообращения. Рутинное использование больших доз препаратов может привести к развитию побочных эффектов. Например, агрессивное выведение натрия и потеря внеклеточного объема могут усугубить нарушение функции почек [27]. Стимулирование диуретиками кальцийуретического эффекта 0,9%-ного раствора натрия хлорида, по-видимому, целесообразно у пациентов с ограниченными возможностями системы кровообращения, которые не в состоянии переносить внутривенное введение больших объемов изотонического раствора. Тиазидные диуретики противопоказаны при тяжелой гиперкальциемии. Они усиливают реабсорбцию кальция в дистальном нефроне и могут усугубить гиперкальциемию.

Терапия бифосфонатами весьма эффективна для снижения уровня кальция при гиперкальциемии, вызванной злокачественными новообразованиями. Их эффективность и безопасность при гиперкальциемии в результате других причин в настоящее время окончательно не подтверждены. Бифосфонаты, вызывая апоптоз остеокластов, блокируют опосредованную остеокластом резорбцию костей, тем самым снижая уровень плазменного кальция. Биодоступность пероральных бифосфонатов ограничена, поскольку тошнота, анорексия и рвота являются частыми проблемами у пациентов с тяжелой гиперкальциемией. По этой причине предпочтительным является применение внутривенного пути введения бифосфонатов. Использование бифосфонатов (памидронат и золедронат) для лечения гиперкальциемии, вызванной злокачественными заболеваниями паращитовидной железы, более эффективно, чем применение других компонентов лечения, в том числе использования инфузии изотонического раствора натрия хлорида, петлевых диуретиков, комбинации глюкокортикоидов и кальцитонина [23]. Если нет противопоказаний, назначение бифосфонатов в сочетании с внутривенной инфузионной терапией должно считаться терапией первой линии.

Этидронат (первый бифосфонат, который использовали для лечения гиперкальциемии) обладал умеренным эффектом. При его применении достигалось снижение кальция в диапазоне 15–40% [22]. В настоящее время препарат практически не используют для терапии ГГК, поскольку появились более эффективные памидронат и золедронат [16]. Доступны лишь ограниченные данные об использовании памидроната при гиперкальциемии, вызванной ПГП. Так, в одной из публикаций сообщалось о лечении 9 онкологических пациентов с умеренной и тяжелой гиперкальциемией, назначение им разовой дозы памидроната (15–60 мг) оказалось эффективным у 8 из 9 пациентов. Рекомендуемая доза составляет 30 мг при умеренной гиперкальциемии и 60–90 мг для тяжелой гиперкальциемии. Уровень кальция начинает снижаться в пределах двух дней после назначения препарата, а максимальный эффект достигается примерно на 6-й день. Общая продолжительность действия составляет 28–30 дней [10, 16].

Золедронат является еще более эффективным внутривенным бифосфонатом, к тому же он может назначаться в виде быстрой инфузии в течение 5–15 мин, в то время как памидронат рекомендуется вводить в виде инфузии в течение 2 ч. В ряде исследований показано, что золедронат превосходит памидронат при коррекции гиперкальциемии, вызванной злокачественной карциномой паращитовидной железы (достижение нормокальциемии в 86–88% случаев при применении золедроната и в 70% случаев при использовании памидроната). Кроме того, снижение уровня кальция после инфузии золедроната может происходить немного раньше

ше [15]. Рекомендуется введение 4 мг внутривенно для начального лечения и 8 мг при рецидиве гиперкальциемии. При снижении клиренса креатинина от 30 до 60 мл/мин доза золедроната должна быть уменьшена, у пациентов с клиренсом креатинина меньше 30 мл/мин использовать золедронат не рекомендуется. В идеале необходим контроль уровня креатинина перед каждым введением дозы препарата [11, 18].

Применение кальцитонина также следует рассматривать при лечении гиперкальциемического криза. Кальцитонин снижает уровень кальция, уменьшая резорбцию костей остеокластами, и стимулирует кальцийурез. Этот препарат обладает быстрым началом действия и может использоваться в сочетании с внутривенными бисфосфонатами у пациентов с тяжелой гиперкальциемией. Комбинированная терапия приводит к более быстрому снижению уровня кальция, чем монотерапия с использованием только бисфосфонатов [20, 28].

Глюкокортикоиды эффективны только при крайне специфических причинах развития гиперкальциемии. Так, например, при гиперкальциемии, связанной с множественной миеломой или лимфомой, применение глюкокортикоидов может быть эффективным вследствие противоопухолевого эффекта и подавления роста лимфоидной неоплазии. Глюкокортикоиды могут снижать уровень кальция с помощью других механизмов, в том числе за счет снижения резорбции кальция из костей, уменьшения его всасывания в кишечнике, а также оказывая умеренное влияние на увеличение почечной экскреции кальция [2, 25].

Выполнение диализа при ГГК показано у пациентов с почечной недостаточностью или в качестве терапии спасения, когда другие варианты терапии оказались неэффективными или противопоказаны [2].

В отношении использования кальцемиметических препаратов сведений крайне мало; в частности показано, что применение цинакальцета может быть эффективным при коррекции уровня кальция у пациентов с карциномой паращитовидных желез [1].

В целом медикаментозное лечение ППП с развитием ГГК следует рассматривать как временную меру, направленную на стабилизацию состояния и подготовку пациента к выполнению оперативного вмешательства. Уровень паратгормона обычно быстро нормализуется после паратиреоидэктомии, тогда как уровень кальция, как правило, стабилизируется в течение нескольких дней. После операции у пациентов с кризом может развиваться гипокальциемия. Разрешение комплекса метаболических изменений, связанных с гиперкальциемией, может занять до 6–12 мес. [30].

### Заключение

Гиперкальциемический криз является редким проявлением декомпенсации гомеостаза кальция, происходящим чаще всего в результате ППП. Начальная терапия включает агрессивную регидратацию и внутривенное введение бисфосфонатов. Окончательное лечение требует оперативного вмешательства (паратиреоидэктомии). Необходимы точная диагностика и быстрое начало лечения, чтобы предотвратить потенциально опасные для жизни осложнения этого состояния.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у него конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Barman Balfour J. A., Scott L. J. Cinacalcet hydrochloride // *Drugs*. - 2005. - Vol. 65, № 2. - P. 271-281.
2. Binstock M. L., Mundy G. R. Effect of calcitonin and glucocorticoids in combination on the hypercalcemia of malignancy // *Ann. Intern. Med.* - 1980. - Vol. 93, № 2. - P. 269-272.
3. Cannon J., Lew J. I., Solorzano C. C. Parathyroidectomy for hypercalcemic crisis: 40 years' experience and long-term out-comes // *Surgery*. - 2010. - Vol. 148, № 4. - P. 807-812, discussion 812-813.
4. Collip J. P., Clarke E. P., Scott J. W. Effect of parathyroid hormone on normal animals // *J. Biol. Chem.* - 1925. - Vol. 63. - P. 439.
5. Dawson J. W., Struthers J. W. Generalized Osteitis fibrosa with parathyroid tumor and metastatic calcification // *Edinburgh Med. J.* - 1923. - Vol. 30. - P. 421.
6. Edelson G. W., Kleerekoper M. Hypercalcemic crisis // *Med. Clin. North Am.* - 1995. - Vol. 79, № 1. - P. 79-92.
7. Fraser W. Hyperparathyroidism // *Lancet*. - 2009. - Vol. 374. - P. 145-158.
8. Heller S. R., Hosking D. J. Renal handling of calcium and sodium in metastatic and non-metastatic malignancy // *Br. Med. J.* - 1986. - Vol. 292(6520). - P. 583-586.
9. Hosking D. J., Cowley A., Bucknall C. A. Rehydration in the treatment of severe hypercalcaemia // *Q. J. Med.* - 1981. - Vol. 50, № 200. - P. 473-481.

### REFERENCES

1. Barman Balfour J.A., Scott L.J. Cinacalcet hydrochloride. *Drugs*, 2005, vol. 65, no. 2, pp. 271-281.
2. Binstock M.L., Mundy G.R. Effect of calcitonin and glucocorticoids in combination on the hypercalcemia of malignancy. *Ann. Intern. Med.*, 1980, vol. 93, no. 2, pp. 269-272.
3. Cannon J., Lew J.I., Solorzano C.C. Parathyroidectomy for hypercalcemic crisis: 40 years' experience and long-term out-comes. *Surgery*, 2010, vol. 148, no. 4, pp. 807-812, discussion 812-813.
4. Collip J.P., Clarke E.P., Scott J.W. Effect of parathyroid hormone on normal animals. *J. Biol. Chem.*, 1925, vol. 63, pp. 439.
5. Dawson J.W., Struthers J.W. Generalized Osteitis fibrosa with parathyroid tumor and metastatic calcification. *Edinburgh Med. J.*, 1923, vol. 30, pp. 421.
6. Edelson G.W., Kleerekoper M. Hypercalcemic crisis. *Med. Clin. North Am.*, 1995, vol. 79, no. 1, pp. 79-92.
7. Fraser W. Hyperparathyroidism. *Lancet*, 2009, vol. 374, pp. 145-158.
8. Heller S.R., Hosking D.J. Renal handling of calcium and sodium in metastatic and non-metastatic malignancy. *Br. Med. J.*, 1986, vol. 292(6520), pp. 583-586.
9. Hosking D.J., Cowley A., Bucknall C.A. Rehydration in the treatment of severe hypercalcaemia. *Q. J. Med.*, 1981, vol. 50, no. 200, pp. 473-481.

10. Jansson S., Tisell L. E., Lindstedt G. et al. Disodium pamidronate in the preoperative treatment of hypercalcemia in patients with primary hyperparathyroidism // *Surgery*. - 1991. - Vol. 110, № 3. - P. 480-486.
11. Kyle R. A., Yee G. C., Somerfield M. R. et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma // *J. Clin. Oncol.* - 2007. - Vol. 25, № 17. - P. 2464-2472.
12. Lemann J., Donatelli A. A. Calcium intoxication due to primary hyperparathyroidism: a medical and surgical emergency // *Ann. Intern. Med.* - 1964. - Vol. 60. - P. 447-461.
13. Lew J.L., Solorzano C. C., Irvin G.L. 3rd. Long-term results of parathyroidectomy for hypercalcemic crisis // *Arch. Surg.* - 2006. - Vol. 141, № 7. - P. 696-699.
14. Lowenberg H., Ginsburg T.M. Acute hypercalcemia: report of a case // *JAMA*. - 1932. - Vol. 99. - P. 1166.
15. Major P., Lortholary A., Hon J. et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials // *J. Clin. Oncol.* - 2001. - Vol. 19, № 2. - P. 558-567.
16. Nussbaum S. R., Younger J., Vandepol C. J. et al. Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: comparison of 30-, 60-, and 90-mg dosages // *Am. J. Med.* - 1993. - Vol. 95, № 3. - P. 297-304.
17. Payne J. E., Tanenberg R. J. Hyperparathyroid crisis and acute necrotizing pancreatitis presenting as diabetic ketoacidosis // *Am. J. Surg.* - 1980. - Vol. 140, № 5. - P. 698-703.
18. Perazella M. A., Markowitz G. S. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int.* - 2008. - Vol. 74, № 11. - P. 1385-1393.
19. Phitayakorn R., McHenry C.R. Hyperparathyroid crisis: use of bisphosphonates as a bridge to parathyroidectomy // *J. Am. Coll. Surg.* - 2008. - Vol. 206, № 3. - P. 1106-1115.
20. Ralston S. H., Alzaid A. A., Gardner M. D. et al. Treatment of cancer-associated hypercalcaemia with combined aminohydroxypropylidene diphosphonate and calcitonin // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. - 1986. - Vol. 292(6535). - P. 1549-1550.
21. Ralston S. H., Coleman R., Fraser W. D. et al. Medical management of hypercalcemia // *Calif. Tissue Int.* - 2004. - Vol. 74, № 1. - P. 1-11.
22. Ralston S. H., Gallacher S. J., Patel U. et al. Comparison of three intravenous bisphosphonates in cancer-associated hypercalcaemia // *Lancet*. - 1989. - Vol. 2(8673). - P. 1180-1182.
23. Ralston S. H., Gardner M. D., Dryburgh F. J. et al. Comparison of aminohydroxypropylidene diphosphonate, mithramycin, and corticosteroids/calcitonin in treatment of cancer-associated hypercalcaemia // *Lancet*. - 1985. - Vol. 2(8461). - P. 907-910.
24. Schweitzer V.G., Thompson N. W., Harness J.K. et al. Management of severe hypercalcemia caused by primary hyperparathyroidism // *Arch. Surg.* - 1978. - Vol. 113, № 4. - P. 373-381.
25. Sharma O. P. Hypercalcemia in granulomatous disorders: a clinical review // *Curr. Opin. Pulm. Med.* - 2000. - Vol. 6, № 5. - P. 442-447.
26. Starker L. F., Bjorklund P., Theoharis C. et al. Clinical and histopathological characteristics of hyperparathyroidism-induced hypercalcemic crisis // *World. J. Surg.* - 2011. - Vol. 35, № 2. - P. 331-335.
27. Suki W.N., Yium J. J., Von Minden M. et al. Acute treatment of hypercalcemia with furosemide // *N. Engl. J. Med.* - 1970. - Vol. 283, № 16. - P. 836-840.
28. Thiebaud D., Jacquet A. F., Burckhardt P. Fast and effective treatment of malignant hypercalcemia. Combination of suppositories of calcitonin and a single infusion of 3-amino 1-hydroxypropylidene-1-bisphosphonate // *Arch. Intern. Med.* - 1990. - Vol. 150, № 10. - P. 2125-2128.
29. Wang C. A., Guyton S. W. Hyperparathyroid crisis: clinical and pathologic studies of 14 patients // *Ann. Surg.* - 1979. - Vol. 190, № 6. - P. 782-790.
30. Wong P., Carmeci C., Jeffrey R. B. et al. Parathyroid crisis in a 20 year old - an unusual cause of hypercalcaemic crisis // *Postgrad. Med. J.* - 2001. - Vol. 77(909). - P. 468-470.
31. Ziegler R. Hypercalcemic crisis // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2001. - 12. - P. S3-S9.
10. Jansson S., Tisell L.E., Lindstedt G. et al. Disodium pamidronate in the preoperative treatment of hypercalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery*, 1991, vol. 110, no. 3, pp. 480-486.
11. Kyle R.A., Yee G.C., Somerfield M.R. et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.*, 2007, vol. 25, no. 17, pp. 2464-2472.
12. Lemann J., Donatelli A.A. Calcium intoxication due to primary hyperparathyroidism: a medical and surgical emergency. *Ann. Intern. Med.*, 1964, vol. 60, pp. 447-461.
13. Lew J.L., Solorzano C.C., Irvin G.L. 3rd. Long-term results of parathyroidectomy for hypercalcemic crisis. *Arch. Surg.*, 2006, vol. 141, no. 7, pp. 696-699.
14. Lowenberg H., Ginsburg T.M. Acute hypercalcemia: report of a case. *JAMA*, 1932, vol. 99, pp. 1166.
15. Major P., Lortholary A., Hon J. et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J. Clin. Oncol.*, 2001, vol. 19, no. 2, pp. 558-567.
16. Nussbaum S.R., Younger J., Vandepol C.J. et al. Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: comparison of 30-, 60-, and 90-mg dosages. *Am. J. Med.*, 1993, vol. 95, no. 3, pp. 297-304.
17. Payne J.E., Tanenberg R.J. Hyperparathyroid crisis and acute necrotizing pancreatitis presenting as diabetic ketoacidosis. *Am. J. Surg.*, 1980, vol. 140, no. 5, pp. 698-703.
18. Perazella M.A., Markowitz G.S. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int.*, 2008, vol. 74, no. 11, pp. 1385-1393.
19. Phitayakorn R., McHenry C.R. Hyperparathyroid crisis: use of bisphosphonates as a bridge to parathyroidectomy. *J. Am. Coll. Surg.*, 2008, vol. 206, no. 3, pp. 1106-1115.
20. Ralston S.H., Alzaid A.A., Gardner M.D. et al. Treatment of cancer-associated hypercalcaemia with combined aminohydroxypropylidene diphosphonate and calcitonin. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, 1986, vol. 292(6535), pp. 1549-1550.
21. Ralston S.H., Coleman R., Fraser W.D. et al. Medical management of hypercalcemia. *Calif. Tissue Int.*, 2004, vol. 74, no. 1, pp. 1-11.
22. Ralston S.H., Gallacher S.J., Patel U. et al. Comparison of three intravenous bisphosphonates in cancer-associated hypercalcaemia. *Lancet*, 1989, vol. 2(8673), pp. 1180-1182.
23. Ralston S.H., Gardner M.D., Dryburgh F.J. et al. Comparison of aminohydroxypropylidene diphosphonate, mithramycin, and corticosteroids/calcitonin in treatment of cancer-associated hypercalcaemia. *Lancet*, 1985, vol. 2(8461), pp. 907-910.
24. Schweitzer V.G., Thompson N.W., Harness J.K. et al. Management of severe hypercalcemia caused by primary hyperparathyroidism. *Arch. Surg.*, 1978, vol. 113, no. 4, pp. 373-381.
25. Sharma O.P. Hypercalcemia in granulomatous disorders: a clinical review. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2000, vol. 6, no. 5, pp. 442-447.
26. Starker L.F., Bjorklund P., Theoharis C. et al. Clinical and histopathological characteristics of hyperparathyroidism-induced hypercalcemic crisis. *World. J. Surg.*, 2011, vol. 35, no. 2, pp. 331-335.
27. Suki W.N., Yium J.J., Von Minden M. et al. Acute treatment of hypercalcemia with furosemide. *N. Engl. J. Med.*, 1970, vol. 283, no. 16, pp. 836-840.
28. Thiebaud D., Jacquet A.F., Burckhardt P. Fast and effective treatment of malignant hypercalcemia. Combination of suppositories of calcitonin and a single infusion of 3-amino 1-hydroxypropylidene-1-bisphosphonate. *Arch. Intern. Med.*, 1990, vol. 150, no. 10, pp. 2125-2128.
29. Wang C.A., Guyton S.W. Hyperparathyroid crisis: clinical and pathologic studies of 14 patients. *Ann. Surg.*, 1979, vol. 190, no. 6, pp. 782-790.
30. Wong P., Carmeci C., Jeffrey R. B. et al. Parathyroid crisis in a 20 year old - an unusual cause of hypercalcaemic crisis. *Postgrad. Med. J.*, 2001, vol. 77(909), pp. 468-470.
31. Ziegler R. Hypercalcemic crisis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2001, 12, pp. S3-S9.

**ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский  
государственный университет им. акад. И. П. Павлова»,  
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

**Гаврилова Елена Геннадьевна**

кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии,  
заведующая отделением реанимации и интенсивной  
терапии № 2 Научно-клинического центра анестезиологии  
и реаниматологии.

E-mail: egavrilova70@mail.ru

**Храпов Кирилл Николаевич**

доктор медицинских наук, профессор кафедры  
анестезиологии и реаниматологии,  
руководитель отдела анестезиологии Научно-клинического  
центра анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: khrapov.kirill@mail.ru

**FOR CORRESPONDENCE:**

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,  
6-8, Lva Tolstogo St.,  
St. Petersburg, 197022

**Elena G. Gavrilova**

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor  
of Anesthesiology and Intensive Care Department,  
Head of Anesthesiology and Intensive /Care Department no. 2  
of Research Clinical Center of Anesthesiology  
and Intensive Care.

Email: egavrilova70@mail.ru

**Kirill N. Khrapov**

Doctor of Medical Sciences, Professor of Anesthesiology  
and Intensive Care Department, Head of Anesthesiology  
Department of Research Clinical Center of Anaesthesiology  
and Intensive Care.

Email: khrapov.kirill@mail.ru