



Синдром гиперкальциемии: дифференциально-диагностический поиск и тактика лечения

Демидова Т. Ю.¹, Лобанова К. Г.¹, Короткова Т. Н.²

¹ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; ²ФГБУН Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Россия.

Гиперкальциемия является частой лабораторной находкой. Наиболее распространенными причинами высокого кальция в крови являются первичный гиперпаратиреоз, третичный гиперпаратиреоз, рак околощитовидных желез, злокачественные новообразования, длительная терапия препаратами лития и тиазидными диуретиками, интоксикация витамином D, требующие совершенно разного подхода к лечению. Именно поэтому врачу-клиницисту важно уметь проводить дифференциально-диагностический поиск синдрома гиперкальциемии для того, чтобы установить причину высокого кальция в крови и определить верную тактику ведения пациентов.

Ключевые слова: гиперкальциемия, бисфосфонаты, деносумаб, первичный гиперпаратиреоз, злокачественные новообразования.

Для цитирования: Демидова Т. Ю., Лобанова К. Г., Короткова Т. Н. Синдром гиперкальциемии: дифференциально-диагностический поиск и тактика лечения. *FOCUS Эндокринология*. 2023;4(1):66-77. doi: 10.15829/2713-0177-2023-6. EDN OVSNAJ



Hypercalcemia syndrome: differential diagnostic search and treatment tactics

Demidova T. Yu.¹, Lobanova K. G.¹, Korotkova T. N.²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ²Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia.

Hypercalcemia is a common laboratory finding. The most common causes of high blood calcium are primary hyperparathyroidism, tertiary hyperparathyroidism, parathyroid cancer, malignant neoplasms, long-term therapy with lithium and thiazide diuretics, vitamin D intoxication, which require a different approach to treatment. Therefore, it is important for a doctor to be able to conduct a differential diagnostic search for hypercalcemia syndrome in order to establish the cause of high blood calcium and determine the correct tactics for managing patients.

Keywords: hypercalcemia, bisphosphonates, denosumab, primary hyperparathyroidism, malignancy.

For citation: Demidova T. Yu., Lobanova K. G., Korotkova T. N. Hypercalcemia syndrome: differential diagnostic search and treatment tactics. *FOCUS. Endocrinology*. 2023;4(1):66-77. doi: 10.15829/2713-0177-2023-6. EDN OVSNAJ

Введение

Кальций является наиболее распространенным внеклеточным катионом в организме человека. При этом до 99% элементарного кальция депонируется в костной ткани, 0,6% — в мягких тканях, 0,1% — во внеклеточной жидкости (в т.ч. 0,03% — в плазме крови) [1]. Важной характеристикой кальция является то, что он может быстро транспортироваться как из клеток в кровотоки, так и наоборот, из кровотока в клетки, посредством слаженной работы каль-

циевых каналов: аденозинтрифосфатаза зависимых Ca^{2+}/H^{+} и Na^{+}/Ca^{2+} обменников [2]. Различают быстро обменивающийся пул кальция, составляющий ~500 ммоль/сут., и медленно обменивающийся пул — 7-7,5 ммоль/сут. [3]. Однако только 1% внутриклеточного кальция может немедленно уравниваться с внеклеточным кальцием [1].

Ситуация, когда уровень кальция превышает норму, называется гиперкальциемией. Гиперкальциемия подразделяется на легкую, умеренную и тяжелую,

в зависимости от содержания кальция: легкая диагностируется при уровне кальция общего в крови $<3,0$ ммоль/л, умеренная при уровне кальция общего, равном $3,0-3,5$ ммоль/л, и тяжелая при уровне кальция общего $>3,5$ ммоль/л [2]. При этом нормальный уровень кальция общего в крови равен $2,1-2,55$ ммоль/л. Важно отметить, что гипоальбуминемия связана с занижением уровня кальция в крови, именно поэтому целесообразно ориентироваться не на уровень общего кальция, а на уровень кальция, скорректированного по альбумину. Для расчета кальция, скорректированного по альбумину, используется следующая формула: Скорректированный общий Ca^{+2} (ммоль/л) = измеренный Ca^{+2} в сыворотке (ммоль/л) + $0,02 \times (40 - \text{сывороточный альбумин, г/л})$ [4].

Также для оценки кальциемии можно использовать ионизированный кальций. Однако часто лаборатории оценивают концентрацию ионизированного кальция исходя из уровня кальция общего в крови, именно поэтому при исключении наличия гиперкальциемии целесообразно воспользоваться формулой расчета кальция, скорректированного по альбумину [1, 4].

Гомеостаз кальция

В гомеостазе кальция участвуют три фактора: паратиреоидный гормон (ПТГ), витамин D и кальцитонин. ПТГ является наиболее важным регулятором кальция и фосфора в организме. Так, прогрессивное снижение концентрации кальция в крови стимулирует выработку ПТГ околотитовидными железами (ОЩЖ). На уровне почек ПТГ контролирует процессы канальцевой реабсорбции кальция и секреции фосфора и увеличивает почечное гидроксигидроксилирование прогормона 25-гидроксивитамина D до 1,25-дигидроксивитамина D (кальцитриола), являющегося активной формой витамина D. Кальцитриол, в свою очередь, стимулирует абсорбцию кальция и фосфора в кишечнике, активирует реабсорбцию кальция и фосфора в канальцах почек и контролирует отложение кальция в костной ткани. При этом кальцитриол и ПТГ увеличивают экспрессию лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа- β (RANKL) на поверхности остеобластов и снижают синтез белка остеопротегерина. Это приводит к тому, что рецепторы активатора ядерного фактора каппа- β (RANK) на преостеокластах начинают связываться со своими лигандами — RANKL. Данное взаимодействие запускает процесс дифференцировки преостеокластов до остеокластов. Остеокласты инициируют процесс резорбции костной ткани. В крови увеличивается уровень кальция и фосфора. При этом фосфор активирует остеобласты, и они начинают продуцировать фактор роста фибробластов-23, который снижает процесс активации витамина D в почках. Избыток фосфора

удаляется из кровотока за счет фосфатурического действия ПТГ и эффектов фактора роста фибробластов-23. Повышенный уровень кальция в крови ингибирует активность ОЩЖ. Синтез ПТГ снижается. Круг замыкается. Следствием этого хорошо отрегулированного механизма является восстановление адекватной концентрации кальция в крови [1, 5, 6].

Помимо ПТГ и кальцитриола в поддержании концентрации кальция в крови участвует кальцитонин. Кальцитонин — это гормон, вырабатываемый парафолликулярными C-клетками щитовидной железы в ответ на резкое повышение концентрации кальция. Под действием кальцитонина снижаются процессы резорбции костной ткани и реабсорбции кальция и фосфора в почках. Важно отметить, что кальцитонин является второстепенным гормоном, регулирующим гомеостаз кальция в организме. Так, например, после тиреоидэктомии не отмечается гиперкальциемии, ассоциированной со снижением уровня кальцитонина. Тем не менее за счет эффектов в отношении уменьшения резорбции костной ткани, кальцитонин одобрен FDA для лечения остеопороза (не является препаратом первой линии). Более того, кальцитонин показан при гиперкальциемии злокачественного генеза, а также при болезни Педжета [2, 7].

Причины гиперкальциемии

Важно отметить, что гиперкальциемия — это синдром, подтверждающийся лабораторно при кальции в крови, превышающем $2,55$ ммоль/л. После выявления гиперкальциемии необходимо установить причину повышенного кальция в связи с тем, что правильно установленный диагноз определяет дальнейшую тактику ведения пациента [2, 4].

По данным Sulaiman S, et al., наиболее частыми причинами гиперкальциемии являются злокачественные новообразования, первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ), интоксикация витамином D и тяжелая печеночная недостаточность, распространенность которых среди госпитализированных в стационар пациентов составляет $41,3\%$, $32,7\%$, $8,7\%$ и $2,7\%$, соответственно [8]. Полученные данные согласуются с ранее опубликованными исследованиями. Так, в большинстве научных работ ключевыми причинами гиперкальциемии являются онкологические заболевания и ПГПТ (составляют до $80-90\%$ всех случаев), а интоксикация витамином D достигает $8,8\%$ [9-11]. Важно отметить, что еще одной причиной развития гиперкальциемии является развитие третичного гиперпаратиреоза (ТГПТ) на фоне длительно текущего вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) у лиц с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП). Так, в исследовании Lee ST, et al. было показано, что у пациентов, получающих терапию программным гемодиализом, рас-



Рис. 1. Редкие причины гиперкальциемии. Адаптировано из Motlaghzadeh Y, et al. [13].

Сокращения: ПТГ — паратиреоидный гормон, СПИД — синдром приобретённого иммунного дефицита.

пространенность гиперкальциемии, ассоциированной с ТГПТ, достигала 32,4% [12].

Редкие причины гиперкальциемии представлены на рисунке 1 [11].

По данным большинства исследований, гиперкальциемия ассоциирована с повышенной смертностью. Правильно проведенный дифференциально-диагностический поиск причины высокого кальция в крови определяет своевременную инициацию лечения основного заболевания и гиперкальциемии, что является крайне важным для врача-клинициста [8, 13].

Клинические проявления гиперкальциемии

Уровень кальция в крови, а также время развития гиперкальциемии определяют выраженность симптоматики при гиперкальциемии. Так, легкая гиперкальциемия, как правило, протекает бессимптомно. Хроническая легкая и умеренная гиперкальциемия ассоциированы с развитием мочекаменной болезни, остеопенией и остеопорозом, мышечной слабостью, запорами, кальцификацией стенок сосудов (атеросклероз, артериальная гипертензия), депрессией и когнитивными расстройствами [2, 4].

Однако быстро развивающаяся гиперкальциемия сопровождается дегидратацией за счет того, что избыток кальция в кровотоке вызывает вазоконстрикцию афферентных артериол в клубочках почек, что снижает почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации. Более того, гиперкальциемия способствует ингибированию работы кальций-зависимых натрий-хлоридных транспортеров в канальцах

почек. Снижается реабсорбция натрия, а следовательно, снижается объем циркулирующей крови. Снижение объема циркулирующей крови активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему для того, чтобы реабсорбировать как можно больше ионов натрия, однако совместно с ионами натрия реабсорбируется и кальций. Гиперкальциемия усугубляется. Такие клинические проявления, как запор, тошнота, боль в животе, сухость во рту, полиурия, никтурия, полидипсия, свойственные для умеренной гиперкальциемии, сменяются симптомами тяжелой гиперкальциемии: развиваются нервно-мышечные симптомы, включая слабость скелетных мышц, спутанность сознания, делирий, психоз, ступор. На электрокардиограмме выявляется укорочение интервала QT, возникают аритмии, особенно у пациентов, принимающих дигоксин [2].

Гиперкальциемия >3,5 ммоль/л может спровоцировать развитие гиперкальциемического криза, проявляющегося олигурией или анурией, остановкой сердца, сопором и комой [2, 4].

Таким образом, несмотря на то, что в большинстве случаев гиперкальциемия носит бессимптомный характер, процесс кальцификации стенок сосудов и внутренних органов, а также резорбция костной ткани приводят к развитию артериальной гипертензии, атеросклероза, остеопороза, увеличивающих риск развития неблагоприятного прогноза, особенно в группе пожилых пациентов. Резкое повышение уровня кальция в крови, которое может наблюдаться при раке ОЩЖ или при гиперкальциемии злокачественных новообразований, увеличивает риск возникновения ургентного состояния, ги-

перкальциемического криза, нередко приводящего к летальному исходу. Именно поэтому, каждому пациенту с гиперкальциемией необходимо проведение диагностического поиска повышенного кальция крови для того, чтобы своевременно назначить адекватное лечение основного заболевания и нормализовать уровень кальция в крови.

Диагностика гиперкальциемии, ассоциированной с повышенным уровнем ПТГ

К основным причинам развития гиперкальциемии, ассоциированной с повышенным уровнем ПТГ, относят ПГПТ, терапию препаратами лития и тиазидными диуретиками, синдром гипокальциурической гиперкальциемии (СГГ) и ТГПТ [2].

ПГПТ — заболевание, характеризующееся патологией ОЩЖ или нескольких ОЩЖ (как правило, аденома), приводящей к гиперпродукции ПТГ и, следовательно, к повышению уровня кальция в крови [2]. При ПГПТ примерно в 80% случаев патологический процесс затрагивает одну ОЩЖ, в 2-4% — 2 или 3 ОЩЖ, в 15% случаев — все четыре ОЩЖ [2, 4]. Распространенность ПГПТ, ассоциированного с аденомой ОЩЖ, выше у женщин (23/10000 человек), чем у мужчин (8,5/10000 человек); пик заболеваемости приходится на седьмое десятилетие жизни [2].

Менее чем в 1% случаев причиной гиперкальциемии на фоне высокого уровня ПТГ может являться рак ОЩЖ [4]. Для рака ОЩЖ характерна одинаковая распространенность патологии как среди мужчин, так и среди женщин; пик заболеваемости приходится на 40-50 лет [2].

У большинства пациентов с аденомой ОЩЖ, являющейся причиной развития ПГПТ, симптомы гиперкальциемии отсутствуют. При этом на фоне высокого уровня ПТГ (как правило, не более 2-кратного повышения от верхней границы нормы (ВГН)), кальций повышается незначительно [4]. Более того, в 0,4-16% случаев кальций может быть в пределах ВГН (нормокальциемический вариант ПГПТ) [14]. Напротив, для пациентов с раком ОЩЖ характерна тяжелая и симптоматическая гиперкальциемия (уровень кальция общего $>3,0$ ммоль/л), с высокой вероятностью развития гиперкальциемического криза на фоне резко повышенного уровня ПТГ (более, чем 3-х кратное повышение от ВГН). Также для рака ОЩЖ характерно наличие "масс-эффекта", клинически проявляющегося ощущением инородного тела в горле за счет выраженного объема образования (часто >3 см) [2, 4].

Другими причинами гиперкальциемии на фоне повышенного уровня ПТГ может являться терапия препаратами лития или тиазидными диуретиками. Так, гиперкальциемия встречается более чем в 20% случаев среди лиц, получающих терапию препаратами лития по поводу биполярного расстройства или

депрессии [15]. Механизм, с помощью которого литий может вызывать гиперкальциемию, изучен недостаточно, однако предполагается, что литий токсически действует на ОЩЖ, провоцируя гиперсекрецию ПТГ. Второй предполагаемый механизм гиперкальциемии связан с антагонистическим действием препаратов лития по отношению к кальций-чувствительным рецепторам, расположенным на поверхности ОЩЖ. В результате отрицательная обратная связь, основанная на подавлении секреции ПТГ при росте концентрации кальция в крови, перестает функционировать. ОЩЖ начинают бесконтрольно синтезировать ПТГ, несмотря на повышенный уровень кальция в крови. В свою очередь, избыток ПТГ приводит к еще большей гиперкальциемии [16].

Стоит отметить, что гиперкальциемия и повышение уровня ПТГ отмечаются не ранее, чем через 2 года после инициации терапии препаратами лития. При этом клиника гиперкальциемии стертая. Диагноз выставляется на основании данных анамнеза, а также на основании данных лабораторных исследований (повышение уровня ПТГ и кальция в крови) [17].

В отношении тиазидных диуретиков установлено, что длительная терапия данными препаратами ассоциирована с блокадой тиазид-чувствительного переносчика NaCl в дистальных извитых канальцах почки, что приводит к увеличению экскреции натрия (антигипертензивный эффект) и реабсорбции кальция. При этом концентрация кальция в крови повышается независимо от уровня ПТГ и возникает, как правило, спустя 5 лет после инициации терапии [18].

Пациенты с тиазид-ассоциированной гиперкальциемией клинически напоминают пациентов с ПГПТ: большинство пациентов пожилые женщины, клиника гиперкальциемии отсутствует или проявляется в виде артериальной гипертензии, остеопении или остеопороза, имеется умеренно повышенный уровень ПТГ. Механизм повышения уровня ПТГ на фоне приема тиазидных диуретиков в настоящее время не до конца изучен, однако считается, что препараты токсически действуют на ОЩЖ, приводя к повышению секреции гормона [18]. Диагноз выставляется на основании гиперкальциемии и анамнестических данных.

Важно отметить, что если причиной повышения кальция и ПТГ являлась терапия препаратами лития или тиазидными диуретиками, при отмене препаратов отмечается нормализация уровня ПТГ. Если через 3-6 мес. после отмены терапии уровень ПТГ не нормализуется — подозревается наличие ПГПТ, требующего визуализации измененной ОЩЖ с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) ("золотой стандарт" диагностики) [4].

Еще одной причиной повышения уровня кальция на фоне высокого уровня ПТГ является СГГ.

СГГ — это генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, ассоциированное с мутацией в гене рецептора, чувствительного к концентрации кальция в крови, расположенного на поверхности ОЩЖ. В норме повышенная концентрация кальция в крови активирует данный рецептор, что приводит к снижению продукции ПТГ и кальциурии. Однако при СГГ кальциемия не улавливается кальций-чувствительным рецептором, в результате чего продукция ПТГ перестает подчиняться концентрации кальция в крови, развивается гиперкальциемия на фоне повышенного ПТГ и гипокальциурии. Именно гипокальциурия является отличительной чертой СГГ [19].

Таким образом, с целью проведения дифференциально-диагностического поиска между ПГПТ и СГГ целесообразно оценить суточную экскрецию кальция и креатинина с мочой с расчетом почечного клиренса кальция к клиренсу креатинина [4]. Так, для СГГ характерно значение отношения почечного клиренса кальция к клиренсу креатинина $<0,01$, в то время как для ПГПТ свойственно значение индекса $>0,02$ [4]. Также важно отметить, что определение суточной экскреции кальция с мочой не только помогает исключить наличие СГГ, но и позволяет оценить риск возникновения и прогрессирование нефролитиаза при ПГПТ, требующего безотлагательного радикального лечения. Так, при суточной экскреции кальция с мочой >10 ммоль/сут. целесообразно проведение паратиреоидэктомии [4].

Также патологией, ассоциированной с гиперкальциемией на фоне повышенного уровня ПТГ, является ТГПТ. ТГПТ — это заболевание-исход тяжелого плохо контролируемого ВГПТ, при котором длительная гиперплазия ОЩЖ сменяется автономным функционированием ОЩЖ. При этом, как правило, поражается несколько или все ОЩЖ [20].

ТГПТ характерен для пациентов с терминальной стадией ХБП, получающих заместительную терапию программным гемодиализом или перитонеальным диализом, или имеющих в анамнезе трансплантацию почки [20]. Диагноз ТГПТ устанавливается на основании высокого уровня ПТГ, кальция и фосфора в крови на фоне длительно текущего ВГПТ (по данным анамнеза) [21].

Таким образом, для установления причины развития гиперкальциемии на фоне высокого уровня ПТГ крайне важным этапом диагностики является сбор анамнеза: установление названий и длительности приема всех получаемых лекарственных средств, выявление наличия семейной гиперкальциемии, наличия ХБП, ВГПТ в анамнезе. Однако ключевым этапом диагностики при синдроме гиперкальциемии является оценка лабораторных показателей: фосфора, альбумина (с расчетом кальция, скорректированного по альбумину), креатинина, ПТГ в крови и клиренса кальция и креатинина

с мочой. При диагностировании гиперкальциемии, ассоциированной с приемом лекарственных препаратов или с СГГ, клинические проявления гиперкальциемии, как правило, отсутствуют, гиперкальциемия легкая (до $3,0$ ммоль/л). Целесообразно динамически наблюдать за уровнем кальция и ПТГ в крови. При выявлении ПГПТ необходимо топическое выявление измененной ОЩЖ ("золотой стандарт" — УЗИ ОЩЖ), а также оценка состояния органов-мишеней: проведение денситометрии с целью исключения наличия остеопении или остеопороза, выполнение УЗИ почек с целью исключения наличия нефролитиаза или нефрокальциноза, проведение эзофагогастроскопии для исключения наличия язвенной болезни желудка [4]. При диагностировании ТГПТ целесообразно проведение денситометрии и исследование клапанного аппарата сердца и периферических артерий, проведение оценки риска развития сердечно-сосудистых катастроф, подготовка пациента к планируемому хирургическому удалению ОЩЖ [20].

Диагностика гиперкальциемии при пониженном уровне ПТГ

К наиболее частым причинам гиперкальциемии на фоне пониженного уровня ПТГ относят гиперкальциемию злокачественных новообразований и интоксикацию витамином D [2].

У онкологических больных гиперкальциемия встречается в $10-30\%$ случаев. Причинами гиперкальциемии являются образование белка, схожего по своему химическому составу с ПТГ (паратгормон-родственный протеин (ПРП)), метастазирование в кости, чрезмерная активация внепочечного витамина D и эктопическая секреция ПТГ [2]. ПРП способен связываться с рецепторами ПТГ на остеокластах, стимулировать синтез RANK и, следовательно, активировать процессы костной резорбции, приводя к повышению уровня кальция в крови [2]. Наиболее часто образование ПРП отмечается на фоне опухолей головы и шеи, рака пищевода, легких, молочной железы, почек, яичников, эндометрия и мочевого пузыря [22]. Некоторые виды опухолей, например, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, множественная миелома и др., способны продуцировать непосредственно ПТГ, приводя к эктопической продукции данного гормона [2]. Также причиной гиперкальциемии у онкобольных является метастазирование опухоли в кости (рак молочной железы, рак почек, рак простаты) [2]. Дело в том, что метастазы стимулируют процессы синтеза интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-3, фактора некроза опухоли-альфа и трансформирующего фактора роста-бета, которые, в свою очередь, стимулируют остеобласты к выработке RANKL и активируют остеокласты, запуская процесс костной резорбции [22]. Наиболее редкой причиной гипер-

кальциемии на фоне опухолей является внепеченочная активация витамина D (образование кальцитриола), встречающаяся при лимфоме и раке яичников [2].

С точки зрения диагностики стоит отметить, что для гиперкальциемии злокачественных новообразований характерно выраженное повышение кальция в крови ($>3,5$ ммоль/л) на фоне пониженного уровня ПТГ. Это является ведущим лабораторным отличием гиперкальциемии злокачественных новообразований от гиперкальциемии при раке ОЩЖ, когда выраженная гиперкальциемия ($>3,5$ ммоль/л) сопровождается повышением уровня ПТГ (более, чем в 3-4 раза выше ВГН) [23].

Важно, что выраженность гиперкальциемии у онкобольных коррелирует с выживаемостью. Так, показано, что после выявления гиперкальциемии риск смерти у онкологических пациентов через 1 мес. увеличивается до 50%, через 3 мес. — до 75% [24]. Это доказывает необходимость предотвращения повышения уровня кальция в крови у онкобольных и определяет необходимость своевременной диагностики и лечения основного заболевания.

Еще одной причиной гиперкальциемии на фоне сниженного уровня ПТГ является интоксикация витамином D. Несмотря на то, что эпидемиология интоксикации витамином D изучена недостаточно, имеются данные о том, что гиперкальциемия встречается в 4% случаев среди всех клинических проявлений передозировки данным витамином [25].

Основными причинами увеличения определения уровня 25(ОН)витD в крови, а также увеличения назначения препаратов витамина D пациентам являются популяризация нутрициологии и диетологии, улучшение скрининга и диагностики минерально-костных нарушений, увеличение распространенности недостаточности и дефицита витамина D в мире, а также появление научных данных о роли витамина D в профилактике развития онкологических, сердечно-сосудистых, метаболических заболеваний, а также иммунодефицитных состояний [26]. Данные французской базы медицинского страхования демонстрируют, что в период с 2008 по 2013гг динамика количества исследований витамина D увеличилась в 8,4 раза. На фоне увеличения диагностики гиповитаминоза витамина D также увеличилось и назначение препаратов витамина D [26]. В свою очередь, увеличение назначения препаратов витамина D привело к появлению случаев интоксикации. Ретроспективный анализ Galior K, et al. показал, что основными причинами интоксикации витамином D являлись назначение экстремально высоких доз витамина D, несоблюдение рекомендаций врача касательно дозы и длительности приема препаратов, необоснованное назначение препаратов с целью "улучшения здоровья". При этом симптомы интоксикации витамином развивались при уровне

25(ОН)витD от 150 до 1220 нг/мл и при уровне кальция в сыворотке от 11,1 до 23,1 мг/дл (эквивалентно 2,75-5,75 ммоль/л) [27].

Таким образом, интоксикация витамином D подтверждается при повышении уровня 25(ОН)витD >150 нг/мл на фоне гиперкальциемии, гиперфосфатемии и гиперкальциурии. При этом уровень ПТГ снижен или лабораторно не определяется. Наличие у пациентов гиперфосфатемии помогает дифференцировать интоксикацию витамином D от ПГПТ, при котором уровень ПТГ может находиться на ВГН, а фосфор — на нижней границе нормы или снижен за счет фосфатурического действия ПТГ [28].

Комплексная модель диагностики синдрома гиперкальциемии

Первоначально обследование пациентов с гиперкальциемией включает повторную оценку уровня кальция, скорректированного по альбумину, исследование сывороточных уровней ПТГ, фосфора, креатинина, 25(ОН)витD. На основании этих результатов может возникнуть необходимость в проведении других лабораторных тестов, таких как кальций и креатинин в суточной моче.

Важно подчеркнуть, что визуализирующие исследования не являются обязательными для проведения дифференциальной диагностики синдрома гиперкальциемии, однако визуализация ОЩЖ необходима при подозрении на ПГПТ или рак ОЩЖ. Кроме того, визуализирующие исследования могут быть проведены для уточнения топической локализации злокачественного новообразования, диагностики нефролитиаза, остеопороза, язвенной болезни, кальциноза стенок сосудов и клапанного аппарата сердца, свойственных для гиперкальциемии.

Комплексная модель дифференциальной диагностики при синдроме гиперкальциемии представлена на рисунке 2 [2, 4, 20, 21, 23, 28].

Лечение синдрома гиперкальциемии

Внутривенная регидратационная терапия является первой мерой в лечении выраженной симптоматической гиперкальциемии. Инфузионная терапия должна восполнять дефицит натрия и воды, а также стимулировать связанный с натрием диурез кальция в проксимальных почечных канальцах, поскольку эти два иона движутся однонаправленно в этой части нефрона. В настоящее время не существует рандомизированных клинических исследований, сравнивающих различные типы инфузионных препаратов у пациентов с гиперкальциемией, но наиболее правильным является назначение 0,9% NaCl, поскольку он содержит больше натрия, чем сбалансированные растворы. Однако важно подчеркнуть, что тип вводимой жидкости всегда должен быть индивидуально подобран в соответствии с электролитами крови, а также с нарушениями кислотно-основного со-

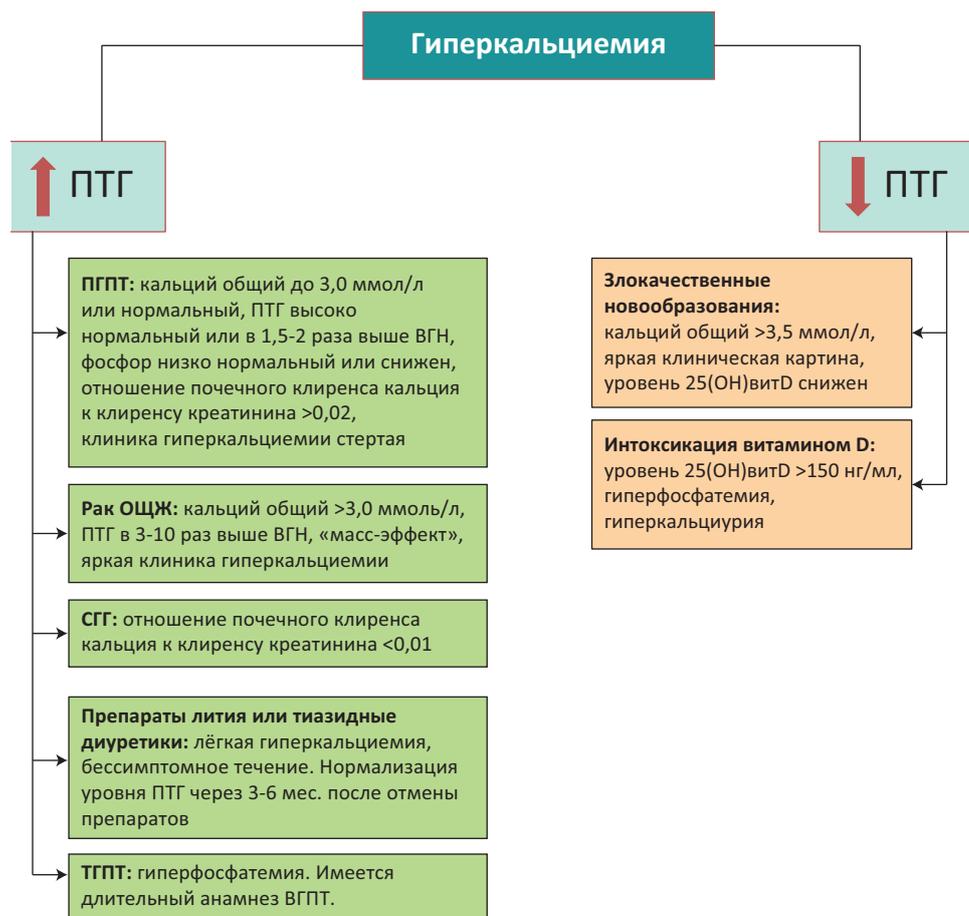


Рис. 2. Комплексная модель дифференциальной диагностики при синдроме гиперкальциемии [2, 4, 21, 22, 24, 29].

Сокращения: ВГН — верхняя граница нормы, ВГПТ — вторичный гиперпаратиреоз, ОЩЖ — околощитовидная железа, ПГПТ — первичный гиперпаратиреоз, ПТГ — паратиреоидный гормон, СГГ — синдром гипокальциурической гиперкальциемии, ТГПТ — третичный гиперпаратиреоз.

стояния. Обычно терапия 0,9% NaCl инициируется с 1000–2000 мл, затем инфузия продолжается в режиме 200–300 мл/ч. Гидратация должна обеспечить диурез от 100 до 150 мл/ч, способствуя эффективному кальциурезу [2]. Пациентам, резистентным к инфузионной терапии, назначается кальцитонин в дозе 4 ЕД/кг каждые 12 ч внутримышечно или подкожно с двукратным увеличением дозы при отсутствии прогрессивного снижения кальциемии в течение 24 ч терапии [16].

Помимо проведения инфузионной терапии оправданно назначение препаратов для снижения резорбции костной ткани (бисфосфонаты и деносуаб), глюкокортикостероидов (ГКС), кальцимиметиков [2]. Однако разнообразные причины развития гиперкальциемии диктуют необходимость в выборе различных лекарственных средств для снижения кальция в крови. Ниже рассматриваются варианты лечения синдрома гиперкальциемии в зависимости от причин развития данного патологического состояния.

Лечение гиперкальциемии при ПГПТ

Согласно отечественным рекомендациям по лечению пациентов с ПГПТ, "золотым стандартом"

лечения ПГПТ является проведение паратиреоидэктомии. Показания к хирургическому лечению представлены на рисунке 3 [4].

Однако в случае бессимптомного течения ПГПТ на фоне отсутствия показаний к хирургическому удалению измененной ОЩЖ возможна консервативная терапия [4]. Идеальная медикаментозная терапия ПГПТ должна быть эквивалентна паратиреоидэктомии: должна нормализовывать уровни кальция и ПТГ в крови, снижать экскрецию кальция с мочой и снижать риск образования камней в почках, а также увеличивать минеральную плотность костной ткани и снижать риск низкоэнергетичных переломов. К сожалению, ни одно доступное в настоящее время лекарственное средство, зарегистрированное для лечения ПГПТ, не отвечает всем этим критериям.

В отношении коррекции гиперкальциемии у пациентов с ПГПТ обсуждается возможность использования бисфосфонатов, деносуаба и цинакальцета. В большинстве опубликованных исследований было показано, что среди пациентов с ПГПТ бисфосфонаты не оказывали выраженного влияния



Рис. 3. Показания к проведению паратиреоидэктомии при ПГПТ.

Сокращения: ВГН — верхняя граница нормы, ПГПТ — первичный гиперпаратиреоз, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

в отношении коррекции гиперкальциемии [29, 30]. Аналогичным образом в исследовании Miyaoka D, et al. было показано, что деносуаб также не оказывал выраженного снижения уровня кальция в крови у лиц с ПГПТ [31]. Напротив, в систематическом обзоре, посвященном оценке эффективности цинакальцета у пациентов с ПГПТ, было продемонстрировано, что цинакальцет является высоко эффективным средством в отношении снижения уровня кальция в крови: у 90% пациентов отмечалось снижение уровня кальция на 0,412 ммоль/л (95% доверительный интервал 0,343-0,481 ммоль/л) по сравнению с исходным уровнем. Интересно, что более выраженное снижение кальция в крови на фоне приема цинакальцета наблюдалось тогда, когда исходный уровень кальция был >3,0 ммоль/л [31]. Таким образом, в отношении коррекции гиперкальциемии у пациентов с ПГПТ целесообразно назначение кальцимиметиков. Бисфосфонаты и деносуаб могут использоваться дополнительно с целью предотвращения потери минеральной плотности костной ткани и снижения риска развития низкоэнергетических переломов.

Важно, что потребление кальция у пациентов с ПГПТ должно составлять 1000-1200 мг/сут. и не должно отличаться от населения в целом [33]. Дело в том, что низкое потребление кальция стимулирует выработку и секрецию ПТГ. Так, в исследовании Paik J, et al., оценивающим связь между потреблением кальция и риском развития ПГПТ, было показано, что относительный риск ПГПТ был достоверно ниже (относительный риск 0,56, 95% доверительный интервал 0,37-0,86, $p=0,009$) в группе с самым высоким квантилем потребления кальция с пищей по сравнению с самым низким квантилем. Это позволяет предположить, что низкое потребление кальция может способствовать пролиферации

и гиперплазии ОЩЖ, а также стимулировать продукцию ПТГ [34].

Лечение гиперкальциемии при раке ОЩЖ

Единственным эффективным методом лечения рака ОЩЖ является паратиреоидэктомия. Важно отметить, что опухоль не является радиочувствительной, поэтому лучевая терапия, как правило, не проводится. Более того, традиционные химиотерапевтические препараты не оказывают должного влияния на регресс карциномы ОЩЖ [2, 4].

Борьба с гиперкальциемией основана на назначении кальцимиметиков. При этом кальцимиметики назначаются или до проведения хирургического вмешательства с целью стабилизации уровня кальция в крови, или при неоперабельных опухолях как паллиативная помощь [4].

Также у пациентов с раком ОЩЖ при тяжелой гиперкальциемии, когда терапия кальцимиметиками неэффективна или противопоказана, могут дополнительно назначаться внутривенные бисфосфонаты или деносуаб. Важно отметить, что бисфосфонаты и деносуаб способствуют нормализации кальция в крови за счет предотвращения выведения кальция из костей, следовательно, данные препараты в некотором роде перекрывают эффекты избытка ПТГ на костную ткань. Тем не менее бисфосфонаты эффективны в краткосрочной перспективе, длительный прием препаратов не позволяет поддерживать кальций в пределах нормальных значений. Более длительный и стойкий эффект в отношении контроля кальция в крови, а также более эффективное снижение кальциемии возможно при использовании деносуаба [2, 4].

Лечение гиперкальциемии, ассоциированной с приемом препаратов лития

В отношении лечения гиперкальциемии, ассоциированной с приемом препаратов лития, уста-

новлено, что лечение гиперкальциемии следует начинать в случае развития клинической симптоматики гиперкальциемии или при повышении уровня кальция в крови >15 мг/дл (эквивалентно $3,75$ ммоль/л) независимо от наличия или отсутствия симптомов [16].

Краеугольным камнем лечения острой гиперкальциемии является агрессивная инфузионная терапия $0,9\%$ хлорида натрия с целевым диурезом не <200 мл/ч. Пациентам, резистентным к инфузионной терапии, возможно проведение форсированного диуреза или/и назначение кальцитонина в дозе 4 ЕД/кг каждые 12 ч до стабилизации кальциемии [16].

Стратегии долгосрочного лечения гиперкальциемии, ассоциированной с терапией препаратами лития, включают хирургическую резекцию ОЩЖ или длительную терапию кальцимиметиками с динамическим контролем уровня кальция в крови. При этом в настоящее время проспективные рандомизированные исследования, оценивающие эффективность медикаментозной терапии и хирургического лечения у пациентов с гиперкальциемией, ассоциированной с приемом лития, отсутствуют. Однако важно понимать, что литий токсически действует на все ОЩЖ, следовательно, риск рецидива после хирургического лечения крайне высок. С другой стороны, в связи с тем, что литий токсически действует на все ОЩЖ, терапия кальцимиметиками оправдана только при кратковременном приеме данных препаратов [16, 35]. Bernstein J, et al. было высказано предположение, что пациентам с бессимптомной гиперкальциемией или легкой гиперкальциемией целесообразно назначение цинакальцета, а пациентам с тяжелой гиперкальциемией — проведение паратиреоидэктомии [36]. Аналогичным образом, Nouweling BM, et al. было рекомендовано рассматривать хирургическое лечение в случае, если через $1-2$ года после отмены препаратов лития не отмечается нормализации уровня кальция в крови [37]. Таким образом, в настоящее время имеются ограниченные данные о ведении пациентов с гиперкальциемией, ассоциированной с приемом препаратов лития. Необходимо проведение исследований, определяющих показания к радикальному лечению и медикаментозной терапии.

Лечение гиперкальциемии, ассоциированной с приемом тиазидных диуретиков

Лечение гиперкальциемии, ассоциированной с приемом тиазидных диуретиков, как правило, не требуется. Дело в том, что на фоне приема тиазидных диуретиков возникает мягкая бессимптомная гиперкальциемия. Действительно, в исследовании Desai HV, et al. было показано, что у пациентов, длительно принимающих тиазидные диуретики, серьезных клинических проявлений гиперкальциемии не отмечалось [38]. Более того, было установлено, что гидрохлортиазид в дозе $12,5-50$ мг/сут. эф-

фективен в отношении снижения гиперкальциемии и уровня ПТГ у пациентов с ПГПТ [39].

Тем не менее важно понимать, что тиазидные диуретики назначаются в первую очередь пожилым пациентам с целью коррекции цифр артериального давления. Большинству пожилых пациентов также необходима терапия витамином D и препаратами кальция с целью ликвидации недостаточности/дефицита витамина D. Принимая во внимание то, что все препараты витамина D потенциально могут приводить к гиперкальциемии, то одновременное назначение тиазидных диуретиков, препаратов кальция и витамина D может резко увеличивать риск развития гиперкальциемии. Действительно, имеются данные о том, что одновременный прием тиазидных диуретиков и витамина D ассоциирован с гиперкальциемией, а также с развитием кальций-щелочного синдрома, проявляющегося триадой признаков: гиперкальциемия, острая почечная недостаточность и метаболический алкалоз [38, 40, 41]. Однако в ретроспективном исследовании, оценивающем риск развития гиперкальциемии на фоне приема гидрохлортиазида и холекальциферола в дозе 4000 МЕ в сут., только у одного пациента из 83 участников исследования была выявлена гиперкальциемия [42]. Тем не менее всем пациентам, получающим длительную терапию тиазидными диуретиками, особенно при одновременном приеме данных препаратов с препаратами кальция и витамина D, необходим тщательный длительный мониторинг уровня кальция в сыворотке крови с целью своевременного выявления прогрессивного роста уровня кальция и предупреждения развития серьезных клинических проявлений гиперкальциемии.

Лечение гиперкальциемии на фоне СГГ

Лечение гиперкальциемии на фоне СГГ, как правило, не проводится в связи с мягкой бессимптомной гиперкальциемией. Однако в последнее время накапливаются данные о возможности использования кальцимиметиков при выраженном повышении уровня кальция в крови на фоне СГГ. Тем не менее назначая кальцимиметики пациентам с СГГ, необходимо учитывать потенциальный риск развития гипокальциемии [43].

Лечение гиперкальциемии на фоне ТГПТ

Гиперкальциемия у пациентов с ТГПТ требует радикального подхода: проведение паратиреоидэктомии. При этом наиболее значимыми показаниями к операции являются длительно сохраняющаяся гиперкальциемия ($>2,75$ ммоль/л) или наличие тенденции к постоянному росту уровня ПТГ (в $2-9$ раз выше ВГН) вне зависимости от уровня кальция в крови [20].

Несмотря на то, что кальцимиметики являются эффективными препаратами снижения кальция и ПТГ в крови у пациентов с ПГПТ, у пациентов с ТГПТ хирургическое лечение по сравнению с ци-

накальцетом демонстрирует более высокую эффективность. Так, по данным Dulfer RR, et al. у пациентов с ТППТ после проведения субтотальной паратиреоидэктомии нормализация уровней кальция и ПТГ отмечались в 98,7% случаев, после тотальной паратиреоидэктомии в 100% случаев, на фоне терапии цинакальцетом в 80,8% случаев. При этом 6,4% пациентам терапия цинакальцетом была прервана ввиду развития побочных эффектов, тогда как радикальное лечение не сопровождалось серьезными клиническими последствиями [44].

При выборе радикального лечения наиболее оправданным методом является тотальная паратиреоидэктомия с аутотрансплантацией 1/2 ОЩЖ в подкожно-жировую клетчатку предплечья, т.к. тотальная паратиреоидэктомия демонстрирует более быструю нормализацию уровня кальция и фосфора в крови, а также более низкий риск рецидива ТППТ [20].

Лечение гиперкальциемии злокачественных новообразований

Важно отметить, что в 2023г были опубликованы первые международные рекомендации Эндокринологического Общества по лечению гиперкальциемии злокачественных новообразований у взрослых. Согласно этим рекомендациям, пациентам с онкологическим заболеванием и с гиперкальциемией в первую очередь необходимо рассмотреть возможность назначения внутривенных бисфосфонатов. При неэффективности бисфосфонатов — использовать деносуаб. При сохраняющейся гиперкальциемии $>3,5$ ммоль/л на фоне терапии внутривенными бисфосфонатами или деносумабом целесообразно к проводимой терапии добавить кальцитонин в течение 48-72 ч (т.к. более длительная терапия ассоциирована с тахифилаксией). Пациентам с опухолями, связанными с высоким уровнем кальцитриола (например, лимфома), должны назначаться ГКС. В случае отсутствия эффекта возможно добавление к ГКС внутривенных бисфосфонатов или деносуаба [45].

Важно отметить, что пероральные бисфосфонаты не показали свою эффективность в отношении контроля уровня кальция в крови у пациентов со злокачественными новообразованиями. Наиболее эффективными парентеральными бисфосфонатами у пациентов с гиперкальциемией злокачественных новообразований являются памидронат (60-90 мг внутривенно в течение 2-6 ч) и золедроновая кислота (4 мг внутривенно в течение 15-30 мин). При этом было показано, что золедроновая кислота является более эффективным средством коррекции гиперкальциемии по сравнению с памидронатом у пациентов с гиперкальциемией злокачественных новообразований [46]. Тем не менее начало действия препаратов как золедроновой кислоты, так и памидроната медленное. Для проявления гипокальциемического эффекта требуется 1-3 дня. Ответ на

терапию длится не более 3 нед., а лечение сопровождается гриппоподобным синдромом и ломотой в костях [23].

Среди пациентов с гиперкальциемией злокачественных новообразований деносуаб показал превосходства в отношении коррекции гиперкальциемии по сравнению с золедроновой кислотой [47]. Препарат вводят подкожно в дозе 120 мг каждые 4 нед. Ответ на терапию наступает на 9-10 день, длительность гипокальциемического эффекта составляет 104 дня. Тем не менее лечение деносумабом сопровождается риском развития побочных эффектов: гипокальциемии, гипофосфатемии, остеонекроза нижней челюсти, болей в костях и др. [23].

ГКС способны снижать концентрацию кальция в крови при гиперкальциемии, ассоциированной с активацией внепочечного витамина D (при лимфомах). Действие препарата объясняется ингибированием 1α -гидроксилазы, которая катализирует превращение 25-гидроксивитамина D в кальцитриол [23]. Рекомендуемая доза гидрокортизона составляет 200-300 мг/сут., а преднизолона 30-60 мг/сут. в течение 3-5 сут. Препараты следует сочетать с инфузионной терапией и другими лекарственными средствами (бисфосфонаты, деносуаб) [2].

Лечение гиперкальциемии при интоксикации витамином D

Лечение гиперкальциемии, связанной с интоксикацией витамином D, включает прекращение приема препаратов витамина D, назначение инфузионной терапии, петлевых диуретиков и ГКС. Пациентам, получающим заместительную почечную терапию программным гемодиализом, целесообразно ограничить концентрацию кальция в диализате (кальций до 2 мэкв/л) [28]. Принимая во внимание биодоступность витамина D (накопление витамина в жировой ткани с его последующим высвобождением в кровотоке), терапия, направленная на коррекцию гиперкальциемии, теоретически может продолжаться до 18 мес. после прекращения приема витамина D. Однако периоды полураспада 25(OH)D (кальцидиола) и 1,25(OH) 2 D (кальцитриола) в организме значительно короче и составляют 15 сут. и 15 ч, соответственно. Таким образом, острый период гиперкальциемии, требующий комплексной терапии, при передозировке кальцидиолом сохраняется в течение нескольких нед., а при передозировке кальцитриолом — в течение нескольких дней [2].

Заключение

Поскольку гиперкальциемия является потенциально опасным для жизни состоянием, врачу-клиницисту крайне важно уметь провести своевременную дифференциальную диагностику синдрома гиперкальциемии для того, чтобы установить ключевую причину высокого кальция крови и назначить

своевременное адекватное лечение, несмотря на то, что лечение в основном базируется на внутривенной регидратации и терапии бисфосфонатами. Ведь существуют ситуации, когда гиперкальциемия может динамически наблюдаться и медикаментозно не

корректироваться (например, СГГ), а в некоторых случаях, например, при злокачественных опухолях или при ТГПТ, наоборот, требовать специфического лечения совместно с врачами нескольких специальностей.

Литература/References

- Tinawi M. Disorders of Calcium Metabolism: Hypocalcemia and Hypercalcemia. *Cureus*. 2021;13(1):e12420. doi:10.7759/cureus.12420.
- Tonon C, Silva T, Pereira F, et al. A Review of Current Clinical Concepts in the Pathophysiology, Etiology, Diagnosis, and Management of Hypercalcemia. *Med Sci Monit*. 2022;28:e935821. doi:10.12659/MSM.935821.
- Akhpolova VO, Brin VB. Calcium metabolism and its hormonal regulation. *Journal of Fundamental Medicine and Biology*. 2017;2:38-46. (In Russ.) Ахполова В. О., Брин В. Б. Обмен кальция и его гормональная регуляция. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2017;2:38-46.
- Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaya SS, et al. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):94-124. (In Russ.) Мокрышева Н. Г., Еремкина А. К., Мирная С. С. и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия. *Проблемы Эндокринологии*. 2021;67(4):94-124. doi:10.14341/probl12801.
- Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. *J Clin Orthop Trauma*. 2019;10(6):1082-93. doi:10.1016/j.jcot.2019.07.004.
- Hands JM, Moy LS. Calcium: More Than Bone? Implications for Clinical Practice and Theory. *J Clin Med Res*. 2021;13(5):253-7. doi:10.14740/jocmr4505.
- Srinivasan A, Wong FK, Karponis D. Calcitonin: A useful old friend. *J Musculoskeletal Neuronal Interact*. 2020;20(4):600-9.
- Sulaiman S, Mukherjee S, Sharma S, et al. Prevalence and Etiological Profile of Hypercalcemia in Hospitalized Adult Patients and Association with Mortality. *Indian J Endocrinol Metab*. 2022;26(5):453-8. doi:10.4103/ijem.ijem_223_21.
- Gallagher JC, Smith LM, Yalamanchili V. Incidence of hypercalciuria and hypercalcemia during vitamin D and calcium supplementation in older women. *Menopause*. 2014;21(11):1173-80. doi:10.1097/GME.0000000000000270.
- Banu S, Batool S, Sattar S, et al. Malignant and Non-Malignant Causes of Hypercalcemia: A Retrospective Study at a Tertiary Care Hospital in Pakistan. *Cureus*. 2021;13(6):e15845. doi:10.7759/cureus.15845.
- Motlaghzadeh Y, Bilezikian JP, Sellmeyer DE. Rare Causes of Hypercalcemia: 2021 Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(11):3113-28. doi:10.1210/clinem/dgab504.
- Lee CT, Yang CC, Lam KK, et al. Hypercalcemia in the emergency department. *Am J Med Sci*. 2006;331(3):119-23. doi:10.1097/0000441-200603000-00002.
- Majety P, Groysman A, Erikkh N, et al. Predictors of Mortality in Hypercalcemia of Advanced Chronic Liver Disease. *Endocr Pract*. 2022;28(10):1062-8. doi:10.1016/j.eprac.2022.07.008.
- Baranova IA, Zykova TA. Normocalcemic primary hyperparathyroidism — "new era" in diagnosis of an old disease. *Problemy Endokrinologii*. 2017;63(4):236-44. (In Russ.) Баранова И. А., Зыкова Т. А. Нормокальциемический первичный гиперпаратиреоз — "новая эра" в диагностике старого заболевания. *Проблемы эндокринологии*. 2017;63(4):236-44. doi:10.14341/probl2017634236-244.
- Saunders BD, Saunders EF, Gauger PG. Lithium therapy and hyperparathyroidism: an evidence-based assessment. *World J Surg*. 2009;33(11):2314-23. doi:10.1007/s00268-009-9942-4.
- Dorflinger C, Fuller M. Lithium-induced hypercalcemia with normal parathyroid hormone: A case report. *Ment Health Clin*. 2019;9(5):318-21. doi:10.9740/mhc.2019.09.318.
- Meehan AD, Udumyan R, Kardell M, et al. Lithium-associated hypercalcemia: pathophysiology, prevalence, management. *World J Surg*. 2018;42(2):415-24. doi:10.1007/s00268-017-4328-5.
- Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, et al. Thiazide-Associated Hypercalcemia: Incidence and Association With Primary Hyperparathyroidism Over Two Decades. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(3):1166-73. doi:10.1210/jc.2015-3964.
- Lee JY, Shoback DM. Familial hypocalciuric hypercalcemia and related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(5):609-19. doi:10.1016/j.beem.2018.05.004.
- Palumbo VD, Palumbo VD, Damiano G, et al. Tertiary hyperparathyroidism: a review. *Clin Ter*. 2021;172(3):241-6. doi:10.7417/CT.2021.2322.
- Chandran M, Wong J. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: An Endocrine and Renal Perspective. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019;23(4):391-9. doi:10.4103/ijem.IJEM_292_19.
- Goldner W. Cancer-Related Hypercalcemia. *J Oncol Pract*. 2016;12(5):426-32. doi:10.1200/JOP.2016.011155.
- Zagzag J, Hu MI, Fisher SB, et al. Hypercalcemia and cancer: Differential diagnosis and treatment. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(5):377-86. doi:10.3322/caac.21489.
- O'Callaghan S, Yau H. Treatment of malignancy-associated hypercalcemia with cinacalcet: a paradigm shift. *Endocr Connect*. 2021;10(1):R13-R24. doi:10.1530/EC-20-0487.
- Pérez-Barríos C, Hernández-Álvarez E, Blanco-Navarro I, et al. Prevalence of hypercalcemia related to hypervitaminosis D in clinical practice. *Clin Nutr*. 2016;35(6):1354-8. doi:10.1016/j.clnu.2016.02.017.
- Caillet P, Goyer-Joos A, Viprey M, et al. Increase of vitamin D assays prescriptions and associated factors: a population-based cohort study. *Sci Rep*. 2017;7(1):10361. doi:10.1038/s41598-017-10263-8.
- Gaior K, Grebe S, Singh R. Development of Vitamin D Toxicity from Overcorrection of Vitamin D Deficiency: A Review of Case Reports. *Nutrients*. 2018;10(8):953. doi:10.3390/nu10080953.
- Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Endocr Rev*. 2016;37(5):521-47. doi:10.1210/er.2016-1070.
- Khan AA, Bilezikian JP, Kung AWC, et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin. Endocrinol. Metab*. 2004;89:3319-25. doi:10.1210/jc.2003-030908.
- Tournis S, Fakidari E, Dontas I, et al. Effect of parathyroidectomy versus risedronate on volumetric bone mineral density and bone geometry at the tibia in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner. Metab*. 2014;32:151-8. doi:10.1007/s00774-013-0473-6.
- Miyaoka D, Imanishi Y, Kato E, et al. Effects of denosumab as compared with parathyroidectomy regarding calcium, renal, and bone involvement in osteoporotic patients with primary hyperparathyroidism. *Endocrine*. 2020;69:642-9. doi:10.1007/s12020-020-02401-6.
- Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, et al. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin. Endocrinol. Metab*. 2005;90:135-41. doi:10.1210/jc.2004-0842.
- Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Belaya JE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60-84. (In Russ.) Пигарова Е. А., Рожинская Л. Я. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы Эндокринологии*. 2016;62(4):60-84. doi:10.14341/probl201662460-84.
- Paik JM, Curhan GC, Taylor EN. Calcium intake and risk of primary hyperparathyroidism in women: Prospective cohort study. *BMJ*. 2012;345:e6390. doi:10.1136/bmj.e6390.
- Hanna RM, Hasnain H, Sangalang MD, et al. Three Patients with Lithium-Associated Hyperparathyroidism: Literature Review Regarding Medical and Surgical Management. *Case Rep Nephrol Dial*. 2019;9(2):108-18. doi:10.1159/000502399.
- Bernstein J, Friedman RA. Lithium-associated hyperthyroidism treated with lithium withdrawal: a case report. *Am J Psychiatry*. 2011;168(4):438-9. doi:10.1176/appi.ajp.2010.10101521.
- Houweling BM, Twig BA, Regeer EJ, et al. Lithium-geïnduceerde hyperparathyroidie [Lithium-induced hyperparathyroidism]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2012;156(7):A4091.
- Desai HV, Gandhi K, Sharma M, et al. Thiazide-induced severe hypercalcemia: a case report and review of literature. *Am J Ther*. 2010;17(6):e234-6. doi:10.1097/AJT.0b013e3181c6c21b.
- Tsvetov G, Hirsch D, Shimon I, et al. Thiazide Treatment in Primary Hyperparathyroidism-A New Indication for an Old Medication? *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(4):1270-6. doi:10.1210/jc.2016-2481.
- Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, et al. Drug-vitamin D interactions: a systematic review of the literature. *Nutr Clin Pract*. 2013;28(2):194-208. doi:10.1177/0884533612467824.
- Rehan MA, Rashid A, Krell K, et al. Calcium Alkali Thiazide Syndrome: What We Need to Know. *Cureus*. 2020;12(10):e10856. doi:10.7759/cureus.10856.
- Chandler PD, Scott JB, Drake BF, et al. Risk of hypercalcemia in blacks taking hydrochlorothiazide and vitamin D. *Am J Med*. 2014;127(8):772-8. doi:10.1016/j.amjmed.2014.02.044.
- Gorvin CM, Hannan FM, Cranston T, et al. Cinacalcet Rectifies Hypercalcemia in a Patient With Familial Hypocalciuric Hypercalcemia Type 2 (FHH2) Caused by a Germline Loss-of-Function *Gα11* Mutation. *J Bone Miner Res*. 2018;33(1):32-41. doi:10.1002/jbmr.3241.
- Dulfer RR, Franssen GJH, Hesselink DA, et al. Systematic review of surgical and medical treatment for tertiary hyperparathyroidism. *Br J Surg*. 2017;104(7):804-13. doi:10.1002/bjs.10554.

45. El-Hajj Fuleihan G, Clines GA, Hu MI, et al. Treatment of Hypercalcemia of Malignancy in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(3):507-28. doi:10.1210/clinem/dgac621.
46. 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;19(2):558-67. doi:10.1200/JCO.2001.19.2.558.
47. Diel IJ, Body JJ, Stopeck AT, et al. The role of denosumab in the prevention of hypercalcaemia of malignancy in cancer patients with metastatic bone disease. *Eur J Cancer.* 2015;51(11):1467-75. doi:10.1016/j.ejca.2015.04.017.

ВГН — верхняя граница нормы, ВГПТ — вторичный гиперпаратиреоз, ГКС — глюкокортикостероиды, ИЛ — интерлейкин, ОЩЖ — око-лощитовидные железы, ПГПТ — первичный гиперпаратиреоз, ПРП — паратгормон-родственный протеин, ПТГ — паратиреоидный гормон, СГГ — синдром гипокальциурической гиперкальциемии, ТГПТ — третичный гиперпаратиреоз, УЗИ — ультразвуковое исследование, ХБП — хроническая болезнь почек, RANKL — лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа-β.

Отношения и деятельность: нет.

Демидова Т. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-6385-540X, Лобанова К. Г.* — ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3656-0312, Короткова Т. Н. — зав. лабораторией клинической биохимии, иммунологии и аллергологии, ORCID: 0000-0002-3684-9992.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): miss.sapog@mail.ru

Рукопись получена 09.02.2023 **Рецензия получена** 23.03.2023 **Принята к публикации** 27.03.2023

Relationships and Activities: none.

Demidova T. Yu. ORCID: 0000-0001-6385-540X, Lobanova K. G.* ORCID: 0000-0002-3656-0312, Korotkova T. N. ORCID: 0000-0002-3684-9992.

*Corresponding author: miss.sapog@mail.ru

Received: 09.02.2023 **Revision Received:** 23.03.2023 **Accepted:** 27.03.2023