



АССОЦИАЦИЯ
МЕДИЦИНСКИХ
ОБЩЕСТВ
ПО КАЧЕСТВУ



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НАЦИОНАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО
КРАТКОЕ ИЗДАНИЕ

Под редакцией
акад. РАН И.И. Дедова,
акад. РАН Г.А. Мельниченко

Подготовлено под эгидой
Российской ассоциации эндокринологов
и Ассоциации медицинских обществ по качеству



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2016

Нарушения фосфорно-кальциевого обмена

СИНДРОМ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ

Синдром гиперкальциемии — повышение содержания свободного кальция в крови, сопровождающееся характерными клиническими проявлениями.

Симптомы гиперкальциемии обычно развиваются при повышении концентрации свободного кальция в крови до 2,0–2,5 ммоль/л (8–10 мг/дл), общего кальция — до 3,0–3,5 ммоль/л (12–14 мг/дл), и в этих случаях гиперкальциемия уже имеет угрожающий характер.

Неотложные мероприятия

При подозрении на гиперкальциемию необходимо срочно определить содержание свободного и/или общего кальция в крови.

Тяжелую гиперкальциемию необходимо начать лечить незамедлительно: отменить ЛС, способствующие повышению концентрации кальция, провести адекватную регидратацию наряду с назначением форсированного диуреза.

- При отсутствии тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы и почечной недостаточности введение 0,9% раствора хлорида натрия начинают со скорости 300–500 мл/ч и проводят до полного возмещения дефицита жидкости и восстановления диуреза (≥ 200 –300 мл/ч), что способствует нормализации экскреции кальция с мочой в объеме до 2,5–7,5 ммоль/сут и снижению кальциемии в среднем на 0,6 ммоль/л. При отсутствии адекватного диуреза в течение нескольких часов после начала инфузионной терапии показан срочный гемодиализ с бескальциевым диализирующим раствором.
- На фоне продолжающейся инфузионной терапии для увеличения экскреции кальция с помощью фуросемида проводят форсированный диурез (до 6 л/сут) под контролем содержания магния и калия в крови. При ХСН или ХПН из-за невозможности активной инфузионной терапии показан срочный гемодиализ или перитонеальный диализ. Использование

диализирующего раствора без кальция или с низким содержанием этого электролита позволяет за 24–48 ч вывести из организма до 5,0–12,5 ммоль/л (200–500 мг/дл) кальция и снизить его концентрацию в крови на 0,7–3,0 ммоль/л (3–12 мг/дл) под контролем содержания фосфора в крови.

Параллельно с этим показано введение бисфосфонатов — антирезорбтивных препаратов, непосредственно снижающих содержание кальция в крови. Они эффективны при гиперкальциемии любого генеза. При паранеопластической гиперкальциемии назначают памидроновую кислоту в дозе 15–90 мг однократно внутривенно капельно в течение 4–6 ч, ибандроновую кислоту в дозе 2–6 мг однократно внутривенно капельно в 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия или 5% раствора декстрозы в течение 2 ч, золедроновую кислоту — по 4–8 мг. Альтернативным препаратом служит кальцитонин в дозе 4–8 ЕД/кг массы тела (200–500 ЕД) в сутки внутримышечно, внутривенно или подкожно каждые 6–12 ч.

Гиперкальциемический криз при первичном гиперпаратиреозе считают показанием для экстренной операции — удаления аденомы околощитовидной железы.

Классификация

Степени повышения концентрации кальция в крови.

- Легкая — повышение содержания общего кальция в крови до 3 ммоль/л (12 мг/дл), свободного кальция — до 2 ммоль/л (8 мг/дл).
- Умеренная — повышение содержания общего кальция в крови до 3,0–3,5 ммоль/л (12–14 мг/дл), свободного кальция — до 2,0–2,5 ммоль/л (8–10 мг/дл).
- Тяжелая — содержание общего кальция в крови превышает 3,5 ммоль/л (14 мг/дл), свободного кальция — 2,5 ммоль/л (10 мг/дл).

Клиническая характеристика

Умеренная и тяжелая гиперкальциемия оказывают выраженное воздействие на различные системы органов (табл. 15-1).

Таблица 15-1. Клинические проявления гиперкальциемии

Системы органов	Симптомы
Нервная	Нарушения сознания (от небольшой депрессии, слабости и заторможенности до галлюцинаций, дезориентации и комы)
Мочевыделительная	Нарушение концентрационной функции почек, полиурия до 3–5 л/сут, дегидратация, потеря натрия, калия, магния, фосфора, снижение скорости клубочковой фильтрации, олигоурия
Сердечно-сосудистая	Увеличение АД, укорочение интервала Q–T и удлинение интервала P–R и комплекса QRS, АВБ, иногда асистолия
ЖКТ	Снижение аппетита, тошнота, рвота, запоры, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатит

При длительной умеренной или высокой гиперкальциемии возможны нефрокальциноз и обызвествление кожи, сосудов, легких, сердца и желудка.

Поскольку основными причинами повышения концентрации кальция в крови бывают первичный гиперпаратиреоз и костные метастазы, при гиперкальциемии пациенты часто жалуются на боли в костях и суставах.

Гиперкальциемический криз — осложнение тяжелого гиперпаратиреоза, возникающее на фоне резкого повышения содержания кальция в крови при инфекционных заболеваниях, переломах, длительной иммобилизации, беременности, приеме антацидов. При этом зависимость степени проявлений от содержания кальция может не быть линейной. Криз характеризуется внезапным развитием лихорадки, судорог, тошноты, боли в мышцах и суставах, острой боли в животе, неукротимой рвоты, спутанности сознания, ступора, комы. В 57–60% случаев криз заканчивается летально.

Этиология

- Почти в 90% случаев причиной гиперкальциемии бывают первичный (иногда третичный на фоне ХПН) гиперпаратиреоз или паранеопластический процесс, приводящие к выраженной активации процессов костной резорбции. Гиперкальциемии отмечают как при множественных, так и при солидных опухолях (РМЖ, опухолях легких и почек), гемобластозах (миеломной болезни, лимфомах, лимфогранулематозе, лейкозах), лейкемии. Реже она возникает при раке толстой кишки и простаты. Возможны эктопические раковые образования неополоидной железы, которые выделяют ПТГ (чаще это РМЖ).
- Гиперкальциемии обнаруживают более чем у 30% больных РМЖ и обширными костными метастазами, принимающих эстрогены или антиэстрогены, а также при введении изотретиноина.
- При иммобилизации и болезни Педжета гиперкальциемия возникает в результате усиления костной резорбции.
- Гипертиреоз вследствие активизации костной резорбции сопровождается умеренной гиперкальциемией в 15–20% случаев. При достижении эутиреоидного состояния содержание кальция в крови нормализуется.
- Повышенное всасывание кальция — редкое состояние, которое при сочетании с гипокальциурией может приводить к гиперкальциемии, что отмечают при ХПН (до 50% случаев) и молочно-щелочном синдроме. Кальций активно и пассивно всасывается в тонкой кишке. Активный транспорт, стимулируемый метаболитами витамина D, физиологически более важен.

- Гипервитаминоз D наблюдают при длительном приеме витамина D в дозе более 50 000 МЕ/сут, что может происходить при лечении некоторых дерматозов (кальципотриолом, кальцитриолом), гипопаратиреоза. Кальцитриолиндуцированная гиперкальциемия может иметь эндогенное происхождение, в частности, ее регистрируют при хронических гранулематозах (саркоидозе), злокачественной лимфоме, феохромоцитоме и акромегалии в составе МЭН-синдрома, а также на фоне идиопатической гиперпродукции кальцитриола, при которой показано назначение глюкокортикоидов.
- Длительный прием препаратов лития может приводить к легкому хроническому гиперпаратиреозу и умеренной гиперкальциемии, которые исчезают на фоне отмены ЛС. В случае сохранения гиперкальциемии необходимо исключить первичный гиперпаратиреоз.
- К гиперкальциемии также могут приводить длительный прием тиазидных диуретиков и теофиллиновая интоксикация.
- ОНН и ХНН сопровождаются повышением костной резорбции, канальцевой реабсорбции кальция, гемоконцентрацией и, возможно, увеличением связывания кальция с белками крови, что вызывает гиперкальциемию, для купирования которой назначают глюкокортикоиды в течение нескольких дней.
- Острая почечная недостаточность на фоне острого некроза скелетных мышц в течение диуретической фазы сопровождается гиперкальциемией, обусловленной высвобождением кальция, ранее депонированного в поврежденной мышце, реакцией на гиперфосфатемию, умеренным вторичным гиперпаратиреозом, повышением содержания кальцитриола в крови. Концентрация кальция нормализуется после трансплантации почки.
- Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия — редкое заболевание с аутосомно-доминантным наследованием, характеризующееся умеренной гиперкальциемией, гипокальциурией (вследствие повышения реабсорбции кальция в канальцах почек), нормальным или умеренно повышенным содержанием магния и ПТГ в крови. Причиной этого нарушения является мутация, приводящая к снижению чувствительности кальцийчувствительных рецепторов в клетках околощитовидной железы и почек. По этой причине для поддержания нормальной концентрации ПТГ (для предотвращения ее повышения) необходимо более высокое содержание кальция в крови. У большей части пациентов с этим заболеванием отмечают симптомы гиперкальциемии, однако терапию не проводят. После субтотальной паратиреоидэктомии гиперкальциемия не исчезает.
- Метафизарная хондродисплазия Янсена — редкая форма карликовости, которая связана с бессимптомной, но вы-

раженной гиперкальциемией и гипофосфатемией. Причиной болезни является мутация гена рецептора ПТГ и ПТГ-подобного пептида. Клетки околотитовидной железы в норме, содержание ПТГ и ПТГ-подобного пептида в крови в норме или снижено.

- Врожденный дефицит лактазы сопровождается гиперкальциемией и кальцинозом мозгового вещества почек у новорожденных вследствие увеличения всасывания кальция в подвздошной кишке в присутствии негидролизованной лактозы. Гиперкальциемия быстро купируется после введения безлактозной диеты, но нефрокальциноз может сохраниться.

Патогенез

Содержание кальция в крови — одна из наиболее постоянных величин в организме. Истинная гиперкальциемия возникает, когда концентрация кальция в крови превышает выделение кальция с мочой или содержание в костях. При гипервитаминозе D увеличиваются кишечное всасывание кальция и костная резорбция, а первичный гиперпаратиреоз ассоциирован с усилением костной резорбции, канальцевой реабсорбцией кальция и синтезом кальцитриола в почках.

Вследствие прямого токсического действия повышенного содержания кальция на процессы канальцевой реабсорбции при гиперкальциемии происходит нарушение концентрационной функции почек. Выраженная дегидратация сопровождается снижением скорости клубочковой фильтрации, поэтому полиурическая стадия сменяется олигоурической, что еще более способствует увеличению гиперкальциемии.

Одновременно с этим появляются симптомы гиперкальциемического поражения нервной системы, выражающиеся на ранних этапах нарушением сознания от небольшой депрессии, слабости и заторможенности до галлюцинаций, дезориентации и комы.

При умеренном повышении концентрации кальция в крови сократимость миокарда может возрастать, но при содержании этого иона в крови более 3,5 ммоль/л (14 мг/дл) сократимость миокарда, наоборот, снижается. При гиперкальциемии может повышаться АД, а также усиливаться токсичность сердечных гликозидов. Гипокалиемия, развивающаяся вследствие нарушения концентрационной функции почек, способствует потенцированию проаритмогенного эффекта повышенного содержания кальция в крови. Тяжелая гиперкальциемия может быть непосредственной причиной АВ-блокады и других нарушений проведения вплоть до остановки сердца и внезапной смерти. Однако клинически значимые состояния, связанные с этими нарушениями функционирования миокарда при электролитных нарушениях, при гиперкальциемическом кризе возникают сравнительно редко. Основными причинами смерти бывают угнетение деятельности ЦНС и кома.