

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОИСК ПРИ ГИПЕРКАЛЬЦЕМИИ У ПАЦИЕНТКИ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ



© А.К. Еремкина, А.М. Горбачева, Д.В. Лисина*, А.А. Поваляева, Е.А. Пигарова, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Для пациентов с хронической болезнью почек характерно развитие минеральных нарушений вследствие снижения числа функционирующих нефронов. Проявляются эти изменения развитием вторичного гиперпаратиреоза (повышением сывороточной концентрации паратиреоидного гормона на фоне гипокальциемии, гиперфосфатемии), нарушением метаболизма витамина D, минерализации и объема костной ткани, а также внескелетной кальцификацией. Снижение сывороточной концентрации паратиреоидного гормона с гиперкальциемией подозрительно в отношении адинамической костной болезни, но в то же время требует расширенного дифференциально-диагностического поиска (в частности, в отношении метастатического процесса). Одной из редких причин гиперкальциемии является нарушение метаболизма витамина D, в частности, наличие дефекта 24-гидроксилазы (CYP24A1). Мы представляем случай нетипичного течения минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек у пациентки, получающей заместительную почечную терапию программным гемодиализом, с установленным дефектом CYP24A1.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперкальциемия; вторичный гиперпаратиреоз; гемодиализ; витамин D 24-гидроксилаза; МКН-ХБП.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF HYPERCALCEMIA IN A PATIENT WITH CKD G5D

© Anna K. Eremkina, Anna M. Gorbacheva, Daria V. Lisina*, Alexandra A. Povaliaeva, Ekaterina A. Pigarova, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Patients with chronic kidney disease are characterized by the development of mineral disorders due to a decrease in the number of functioning nephrons. These changes manifest by the development of secondary hyperparathyroidism (the overproduction of intact parathyroid hormone (PTH) associated with the serum hypocalcemia, hyperphosphatemia), dysfunctional vitamin D metabolism, bone mineralization and also extraosseous calcifications. Decreased serum PTH levels associated with hypercalcemia are suspicious for adynamic bone disease, but at the same time requires an extended differential diagnostic search (e.g. metastatic processes). One of the rare causes of hypercalcemia is a defect in 24-hydroxylase (CYP24A1). We present a case of a patient on hemodialysis with atypical secondary hyperparathyroidism and an established CYP24A1 defect.

KEYWORDS: hypercalcemia; secondary hyperparathyroidism; renal dialysis; vitamin D 24-hydroxylase; CKD-MBD.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Хроническая болезнь почек (ХБП) различного генеза поражает до 13,4% мирового населения (10,6%, если принимать во внимание только стадии 3–5) [1]. ХБП ассоциирована с высокой заболеваемостью и смертностью как от всех причин, так и вследствие кардиоваскулярной патологии [2]. Минеральные и костные нарушения при ХБП (МКН-ХБП) — состояние, характеризующееся нарушением минерального гомеостаза и обмена в костной ткани, кальцификацией сосудов и мягких тканей. В рамках МКН-ХБП наиболее часто встречаются нарушения фосфорно-кальциевого обмена с развитием вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) [3]. Повышение уровня интактного паратиреоидного гормона (ПТГ) может возникать уже на достаточно ранних стадиях ХБП и при отсутствии адекватного лечения сопровождаться нарастающими гипокальциемией и гиперфосфатемией, а также гиперплазией околицитовидных желез (ОЦЖ) [4].

Гипокальциемия, характерная для МКН-ХБП, развивается по причине дефицита активной формы

витамина D — кальцитриола, который, в свою очередь, обусловлен снижением активности 1 α -гидроксилазы. Это происходит по мере прогрессирующих потерь массы действующих нефронов вследствие множества причин, в частности ингибирующего влияния фактора роста фибробластов 23 типа (FGF23), а также деструкции проксимальных канальцев (места образования кальцитриола), дополнительной супрессии при ацидозе, некоторыми накапливающимися при уремии соединениями (ксантин, мочевая кислота), снижением запасов предшественников кальцитриола (в т.ч. при дефиците (<20 нг/мл) или недостаточности (20–29 нг/мл) 25(ОН)D). Последний фактор встречается примерно у 90% пациентов с ХБП 3–5Д, при этом низкие уровни 25(ОН)D сами по себе ассоциированы с прогрессированием почечной недостаточности, заболеваемостью и смертностью в данной когорте больных [1, 5].

Распространенность гиперкальциемии в когорте пациентов с терминальной стадией ХБП неизвестна, однако она чаще выявляется у пациентов с длительным анамнезом заместительной почечной терапии. Потенциальные

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



причины гиперкальциемии у пациента, находящегося на диализе, также многочисленны. Наиболее распространенными являются ятрогенные факторы: хронические передозировки кальций-содержащих фосфатбиндеров и препаратов витамина D. К гиперкальциемии также могут приводить высокая концентрация кальция в диализирующем растворе, опухолевая трансформация ОЩЖ при неудовлетворительном контроле ВГПТ и нарушении экспрессии кальций-чувствительного (CaSR) и витамин-D-зависимого (VDR) рецепторов, адинамическая костная болезнь и остеомалация. Встречаются и иные, «классические» причины гиперкальциемии, не связанные с исходной патологией почек, — например, множественная миелома, другие злокачественные новообразования, саркоидоз и иные ревматологические заболевания [6]. Также встречаются и более редкие причины гиперкальциемии, такие как дефицит 24-гидроксилазы.

Целью настоящей публикации является первое в России описание пациентки, получающей заместительную почечную терапию программным гемодиализом, с гиперкальциемией и редким врожденным нарушением метаболизма витамина D (дефицитом 24-гидроксилазы).

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Жалобы и анамнез

Пациентка З., 42 лет, поступила в отделение патологии околощитовидных желез ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в ноябре 2019 г. с жалобами на боли в костях (преимущественно в нижних конечностях и позвоночнике), которые беспокоили ее в течение последних 10 лет.

Пациентка длительно, с 1998 г. страдала гломеруло-нефритом (заболевание было диагностировано клинически на фоне беременности, биопсия почки не выполнялась, иммуносупрессивная терапия не проводилась). В 1999 г. было отмечено резкое прогрессирование ХБП, в связи с чем летом 2000 г. пациентка была переведена на заместительную почечную терапию программным гемодиализом через ранее сформированную артериовенозную фистулу.

Впервые сывороточная концентрация ПТГ была исследована в 2009 г., со слов, показатель находился в целевом диапазоне, однако точные цифры неизвестны. С 2009 г. пациентка несистематически получала цинакальцет в дозе 30 мг/сут, парикальцитол (дозировку уточнить затруднялась), карбонат кальция (максимально 500 мг/сут), альфакальцидол (максимально 1 мкг/сут), севеламер (максимально 800 мг/сут). Прием препаратов алюминия в анамнезе отрицает. На фоне различных схем терапии концентрация ПТГ колебалась в диапазоне от 116 до 522 пг/мл (референсный интервал лаборатории 15–65, для пациентов, получающих гемодиализ, — 130–585). По результатам лабораторных исследований от августа 2019 г. альбумин-скорректированный кальций — 2,38 ммоль/л (2,15–2,55), фосфор — 2,3 ммоль/л (0,74–1,52), ПТГ — 78,2 пг/мл.

При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) мягких тканей шеи по месту жительства в июле 2019 г. впервые были визуализированы образования в местах типичного расположения ОЩЖ: слева размерами 4,2–4,5 мм с микрокальцинатами с четким и неровным

контуром, справа размерами 4,4–5,0 мм с четким и ровным контуром (в норме длина ОЩЖ у взрослого человека не превышает 3–6 мм, ширина — 2–4 мм, толщина — 0,5–2,0 мм [7, 8]). По данным последующей сцинтиграфии с технетрилом замедленное выведение радиофармпрепарата отмечалось в проекции верхнего полюса щитовидной железы слева.

Наличие переломов и травм в анамнезе пациентки отрицала. Рост за жизнь значимо не изменился. В связи с диагностированным остеопорозом с 2018 г. по месту жительства стала получать антиостеопоротическую терапию деносумабом в дозе 60 мг 1 раз в 6 мес, всего проведено 3 инъекции, последняя — в конце марта 2019 г.

Из осложнений заболевания у пациентки также имелись нефрогенная анемия, артериальная гипертензия с эпизодическим повышением АД до 150–180/90 мм рт.ст. Периодически получала препараты эритропоэтина, железа, блокаторы ангиотензиновых рецепторов.

Кроме того, в 2000 г. у пациентки был диагностирован хронический вирусный гепатит С с низкой цитолитической активностью, противовирусную терапию не получала. Наблюдалась у гастроэнтеролога по поводу стойкой гастропатии, броннером двенадцатиперстной кишки (0,2–0,4 см). По данным эзофагогастродуоденоскопии от ноября 2019 г. у пациентки имелся очаговый поверхностный гастрит (Н. pylori-неассоциированный), эрозивный дуоденит.

На момент поступления получала терапию пантопразолом по 40 мг 2 раза в сутки, висмутом трикалия дицитратом по 120 мг 2 раза в сутки. Карбонат кальция (500 мг/сут) был отменен за 3 дня до поступления, цинакальцет (30 мг/сут) — за 2 мес, препараты витамина D (парикальцитол, альфакальцидол в максимальной дозе 1 мкг/сут) — за 3 мес.

Данные объективного осмотра при поступлении

На момент осмотра при поступлении общее состояние пациентки расценено как относительно удовлетворительное. Обращало на себя внимание астеническое телосложение: масса тела 46,0 кг, рост 169,5 см, индекс массы тела 16,0 кг/м². Кожные покровы чистые. На левом предплечье — артериовенозная фистула. Костная система развита удовлетворительно, деформаций позвоночного столба и трубчатых костей, нижней челюсти не отмечалось. Объемные образования костей не пальпировались.

Данные клинико-лабораторного обследования

По результатам лабораторных анализов в отделении выявлены мягкая гиперкальциемия (Ca общий 2,79 ммоль/л, альбумин-скорректированный Ca 2,75 ммоль/л) и гиперфосфатемия (фосфор 1,89 ммоль/л) в сочетании с нецелевой низкой концентрацией интактного ПТГ (иПТГ) — 76,22 пг/мл и нормомагниемией (0,98 ммоль/л). Кроме того, отмечено значимое повышение сывороточных концентраций маркеров костного метаболизма — остеокальцина до 213,2 нг/мл (11–43), С-концевого телопептида коллагена 1 типа до 5,15 нг/мл (0,3–0,57) при низконормальной концентрации щелочной фосфатазы — 63 Ед/л (40–150). При УЗИ визуализированы эхографические признаки объемных образований обеих верхних (справа размером до 0,8×0,5×0,4 см, слева до 0,9×0,4×0,6 см) и правой нижней (до 0,5 см) ОЩЖ.

С целью скрининга костных нарушений проведена рентгенденситометрия. Подтверждено снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) относительно ожидаемых возрастных значений в Radius Total — до $-4,8$ SD и Radius 33% — до $-3,3$ SD, в проксимальном отделе бедренной кости — до $-1,9$ SD, Total до $-1,9$ SD по Т-критерию, в поясничном отделе позвоночника — до $-1,2$ SD по Т-критерию. По данным рентгенографии поясничного и грудного отделов позвоночника в боковых проекциях компрессионные переломы тел позвонков были исключены.

Убедительных данных за наличие внескелетной кальцификации по данным эхокардиографии, МСКТ и рентгенографии органов грудной полости получено не было. За все время наблюдения в стационаре гемодинамические показатели сохранялись в пределах референсных значений. Процедуры гемодиализа переносила удовлетворительно.

С учетом выраженной гиперфосфатемии (1,89 ммоль/л) в стационаре инициирована терапия севеламером 800 мг 3 раза в сутки, на фоне чего отмечено сохранение гиперфосфатемии (1,82 ммоль/л) и гиперкальциемии (Са общий 2,61 ммоль/л, альбумин-скорректированный Са 2,65 ммоль/л) при стабильно нецелевой для стадии ХБП концентрации иПТГ (71,7 пг/мл). Динамика показателей кальциево-фосфорного обмена в сыворотке крови в ходе госпитализации на фоне терапии севеламером 2400 мг/сут представлена в таблице 1.

В ходе госпитализации проводилась заместительная почечная терапия программным бикарбонатным гемодиализом с концентрацией кальция в диализате

1,5 ммоль/л. Достигалась удовлетворительная эффективность гемодиализа (URR=84%; eKt/v=1,94; spKt/V=2,26).

Низконормальные концентрации ПТГ в сочетании с гиперкальциемией в отсутствие терапии препаратами кальция и активными препаратами витамина D у пациентки с длительным анамнезом заместительной почечной терапии позволяли предположить наличие адинамической костной болезни. Однако биопсия костной ткани в качестве золотого стандарта диагностики этого состояния была недоступна. Тем не менее полученные лабораторные результаты не исключали других возможных причин гиперкальциемии, в связи с чем требовалось дообследование. По результатам МСКТ органов средостения клинически значимых изменений, признаков гранулематозных заболеваний выявлено не было. Для оценки состояния костной ткани была проведена скинтиграфия всего тела с Tc-99m-Технефором, которая продемонстрировала равномерное симметричное накопление радиофармпрепарата в костных структурах, аномального распределения радиоиндикатора в костях и суставах не определялось. При проведении УЗИ органов брюшной полости патологических изменений также выявлено не было.

Дополнительно были определены сывороточные концентрации различных метаболитов витамина D методом масс-спектрометрии (табл. 2). Выявлено снижение концентрации 24,25-дигидроксивитамина D₃ до 0,12 нг/мл, повышение соотношения 25(OH)D₃/24,25(OH)₂D₃ до 374 на фоне нормальной концентрации общего 25(OH)D и повышения 1,25(OH)₂D₃. Эти данные свидетельствовали о наличии дефицита фермента 24-гидроксилазы, кото-

Таблица 1. Динамика показателей кальциево-фосфорного обмена в сыворотке крови в ходе госпитализации

Дата	Са общий, ммоль/л (2,15–2,55)	Са ион., ммоль/л (1,03–1,29)	Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л (2,15–2,55)	Фосфор, ммоль/л (0,74–1,52)	ПТГ, пг/мл *	ЩФ, Ед/л (40–150)
12.11.2019	2,79	1,29	2,75	1,89	76,22	63
15.11.2019	2,61	1,26	2,65	1,82	71,7	-

* референсный интервал лаборатории 15–65, для пациентов, получающих гемодиализ, — 130–585.

Таблица 2. Сывороточные концентрации различных метаболитов витамина D

Метаболит	Концентрация	Единицы	Референсный диапазон
25-гидроксивитамин D ₂ (25(OH)D ₂)	0,2	нг/мл	см. общий 25(OH)D
25-гидроксивитамин D ₃ (25(OH)D ₃)	44,9	нг/мл	см. общий 25(OH)D
Общий 25(OH)D	45,1	нг/мл	20–60
24,25-дигидроксивитамин D ₃	0,12	нг/мл	0,5–5,6
3-эпи-25-гидроксивитамин-D ₃ (3-epi-25(OH)D ₃)	2,2	нг/мл	1–10
Соотношение 25(OH)D ₃ /24,25(OH) ₂ D ₃	374	-	7–25
1α,25-дигидроксивитамин D ₃ (1,25(OH) ₂ D ₃)	69	пг/мл	мужчины: 18–64 женщины: 18–78 (Mayo Clinic)

рый, в свою очередь, мог стать дополнительным этиологическим фактором гиперкальциемии и, как следствие, снижения концентрации ПТГ.

В связи с персистирующей гиперфосфатемией терапию некальцийсодержащим фосфатбиндером севеламером в дозе 2400 мг/сут рекомендовано было продолжить, с пациенткой проведена беседа о необходимости соблюдения гипофосфатной диеты. Был рекомендован низкокальциевый диализат при проведении гемодиализа по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический случай представляет интерес ввиду нетипичного течения МКН-ХБП, сопровождающегося низконормальным уровнем иПТГ и стойкой гиперкальциемией и потребовавшего проведения широкого дифференциально-диагностического поиска.

Учитывая длительный период лечения программным гемодиализом, в качестве ведущей диагностической концепции в представленном случае изначально рассматривалась адинамическая костная болезнь. Термин «апластическая», или «адинамическая», костная болезнь (АКБ) был впервые введен в начале 1980-х гг. [9]. АКБ относится к почечной остеодистрофии (ПОД) с низким костным обменом и характеризуется уменьшением объема кости и остеоида, истонченным остеоидным швом. В отличие от другой формы низкообменной ПОД — остеомаляции — при АКБ скорость синтеза коллагена остеобластами, а также минерализация костного коллагена сохраняются субнормальными. Кроме того, при АКБ остеобластов мало или эти клетки практически не определяются, перитрабекулярный фиброз или фиброз костного мозга минимальный или отсутствует (в отличие от фиброзного остеоита). Как следствие, скорость образования новой кости существенно снижается, существенно сокращается количество участков ремоделирования [10].

Исторически возникновение АКБ связывают с алюминиевой интоксикацией вследствие плохой очистки от алюминия раствора для диализа или чрезмерного использования гидроксида/карбоната алюминия в качестве фосфатснижающих препаратов [11]. В настоящее время к основным причинам низкого костного метаболизма при ХБП относятся дефицит витамина D, стойкая гиперфосфатемия, метаболический ацидоз, избыточная супрессия синтеза иПТГ на фоне терапии, повышенный уровень циркулирующих цитокинов (интерлейкина-1, фактора некроза опухоли альфа), низкий уровень половых гормонов (эстрогенов и тестостерона), сахарный диабет и возраст старше 65 лет. Определенный вклад в снижение костного обмена вносит уменьшение пролиферации остеобластов из-за прямого влияния уремических токсинов [12].

Биопсия кости с тетрациклиновой меткой остается золотым стандартом для классификации ПОД, в том числе АКБ, при ХБП [13]. Так, биопсия кости у пациентов, находящихся на гемодиализе (средний возраст 54 ± 12 лет) выявила АКБ у 23% пациентов [14]. Ни один из этих пациентов не получал кальцитриол- или алюминий-содержащих препаратов. Сообщалось о еще более высокой распространенности АКБ — у 49% пациентов с ХБП5

додиализной стадии [15]. Тем не менее доступность данного метода резко ограничена. В рутинной практике чаще используются неинвазивные диагностические подходы с оценкой косвенных признаков, характерных для данного вида ПОД. Диагноз АКБ предполагается у пациентов с перечисленными факторами риска при стабильно низком или нормальном уровне иПТГ, низконормальном уровне щелочной фосфатазы (ЩФ), необъяснимой гиперкальциемии, наличии генерализованных болей в костях и низкоэнергетических переломов, тяжелой прогрессирующей кальцификации сосудов. Гиперкальциемия во многих случаях является следствием лечения большими дозами препаратов кальция, кальцитриолом, длительного гемодиализа с использованием концентрата с высокими концентрациями кальция или совокупности этих терапевтических мероприятий [12].

Ни один из известных биохимических маркеров фосфорно-кальциевого обмена, маркеров костного ремоделирования не достиг достаточного уровня диагностической точности в отношении типа ПОД. Значения иПТГ < 50 пг/мл и > 800 пг/мл чаще ассоциируются с развитием АКБ и фиброзно-кистозным остеоитом соответственно, хотя и не исключают возможность сочетания различных форм ПОД, так же как и концентрации иПТГ в диапазоне 100–500 пг/мл [16]. Повышение уровня костного изофермента ЩФ (bALP) у пациентов с ХБП свидетельствует о повышенной костной резорбции, в то время как его снижение вкуче с нецелевым показателем иПТГ ниже целевых значений указывает на замедленный костный обмен и АКБ. Однако определение bALP значительно ограничено доступностью и надежностью исследования [17]. Рентгеноденситометрия с оценкой МПКТ или рутинная рентгенография костей не позволяют определить тип ПОД, а лишь в целом определить изменения костной плотности, хотя по результатам второго метода можно выявить специфические зоны Лоозера.

В представленном клиническом случае не было анамнестических данных о приеме солей алюминия. Основные препараты, влияющие на фосфорно-кальциевый обмен, — цинакальцет и парикальцитол — были отменены за 2–3 мес до госпитализации. Исключение составил карбонат кальция, который пациентка перестала принимать за 3 дня до госпитализации, но он также не мог повлиять на кальциемию. По данным рентгеноденситометрии диагностировано выраженное снижение МПКТ относительно ожидаемых возрастных значений, преимущественно в периферическом отделе скелета, при этом специфических нарушений при рентгенографии не наблюдалось, переломы отсутствовали. Также не было получено данных о наличии внескелетной кальцификации. С другой стороны, имелись и характерные клинические признаки: снижение сывороточной концентрации ПТГ ниже целевого уровня, низкая активность ЩФ и гиперкальциемия. При этом данные изменения развились после инициации терапии антирезорбтивными препаратами, которые потенциально при наличии АКБ могли усугубить нарушение минерального обмена.

Снижать секрецию ПТГ, активность остеобластов и остеокластов, стимулируя таким образом развитие АКБ, может и гипермагниемия [18]. Учитывая нормомагниемия у нашей пациентки, этот механизм развития АКБ представляется маловероятным.

Несмотря на то что наиболее вероятным диагнозом у пациентов с длительными МКН-ХБП, супрессией ПТГ и гиперкальциемией является АКБ, это не исключает других причин повышения уровня кальция крови, в частности, при ПТГ-независимых процессах (например, при миеломе, саркоидозе, злокачественных новообразованиях), что требует проведения более расширенного обследования. В представленном клиническом случае последовательно были исключены гранулематозные заболевания легких, метастатическое поражение скелета и солидные опухоли грудной и брюшной полости.

Ключевым моментом в дифференциально-диагностическом поиске стало проведение гормонального исследования с оценкой метаболитов витамина D, по результатам которого у пациентки выявлен дефицит фермента 24-гидроксилазы (CYP24A1), ответственного за деградацию $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Истинная частота дефицита CYP24A1 остается неизученной [19]. Дефекты в ферменте CYP24A1 являются причиной идиопатической инфантильной гиперкальциемии и служат генетическим фактором риска развития серьезного побочного эффекта при назначении колекальциферола в профилактических дозах. Мутации с потерей функции гена CYP24A1 могут быть выявлены как в детском, так и во взрослом возрасте. По данным D. Dinour и соавт. [19], данные мутации имеют рецессивный тип наследования и, кроме того, могут привести к хронической почечной недостаточности вследствие нефрокальциноза [12]. Биохимическими признаками мутаций CYP24A1 являются постоянно повышенные концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [15], скачкообразная гиперкальциемия, гиперкальциурия и низкие концентрации ПТГ [13]. Доказано, что для пациентов с мутациями CYP24A1 также характерны низкие сывороточные концентрации $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ [9]. Типичный биохимический профиль (гиперкальциемия/гиперкальциурия со снижением концентрации ПТГ) может быть замаскирован сопутствующей почечной недостаточностью [12]. В связи с этим для постановки диагноза рекомендуется оценивать соотношение $25(\text{OH})\text{D}/24,25(\text{OH})_2\text{D}$. По различным данным, подтверждает дефицит CYP24A1 значение указанного показателя более 50 (по иным данным — более 80). У нашей пациентки оно составило 374. Для верификации диагноза возможно рекомендовать проведение генетического анализа [16].

Ввиду отсутствия возможности трепанобиопсии кости окончательный генез гиперкальциемии у пациентки установить не представлялось возможным. Однако, суммируя имеющиеся анамнестические, клинические, лабораторно-инструментальные данные, можно предположить, что повышение уровня кальция может быть обусловлено как развитием АКБ у пациентки, длительно получающей лечение программным гемодиализом, так и наличием дефекта фермента 24-гидроксилазы (CYP24A1).

Открытым остается вопрос об оптимальной лечебной тактике. Лечение АКБ недостаточно изучено, а крупномасштабные проспективные рандомизированные исследования отсутствуют. В настоящее время лечение базируется на двух основных принципах: во-первых, снижение нагрузки кальцием и витамином D, во-вторых, восстановление активности ПТГ. При

использовании этих подходов АКБ обратима у значительного числа пациентов. К важным терапевтическим мероприятиям относятся применение диализирующего раствора с низкой концентрацией кальция в диализате и строгая диета с пониженным содержанием фосфатов, исключением неорганических фосфатов; назначение некальциевых фосфатбиндеров. Важно исключить применение бисфосфонатов и других антирезорбтивных агентов. Специфического длительного лечения для пациентов с гиперчувствительностью к витамину D из-за мутаций CYP24A1 не существует, традиционное лечение заключается в минимизации кожной выработки витамина D за счет уменьшения воздействия солнечного света и других источников ультрафиолетового излучения, диеты с низким содержанием кальция и отказа от продуктов и добавок, богатых витамином D. У пациентов, находящихся на гемодиализе, необходимо ограничить прием препаратов витамина D и при сохранении гиперкальциемии использовать низкокальциевый диализат [20]. В представленном случае основные рекомендации включали применение низкокальциевого диализата, отмену препаратов кальция и витамина D, коррекцию гиперфосфатемии с помощью не содержащих кальций фосфатбиндеров. Требуется оценка состояния фосфорно-кальциевого обмена в динамике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай, характеризующийся нетипичным течением МКН-ХБП у пациентки, получающей заместительную почечную терапию программным гемодиализом, демонстрирует важность тщательного обследования таких пациентов и дифференциальной диагностики причин гиперкальциемии. Дальнейшее накопление данных о патологии обмена витамина D в перспективе позволит разработать алгоритмы диагностики и лечения таких пациентов и, соответственно, улучшить качество их жизни и прогноз.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа проведена в рамках выполнения гранта РФФИ № 19-15-00243 «Нарушения метаболизма витамина D, обусловленные эндокринопатиями».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Еремкина А.К. — концепция и идея статьи, получение данных, написание статьи; Горбачева А.М. — концепция статьи, получение данных, анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи; Лисина Д.В. — концепция статьи, получение данных, анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи; Поваляева А.А. — анализ данных, написание статьи; Пигарова Е.А. — концепция статьи, внесение в рукопись существенных правок; Мокрышева Н.Г. — получение данных, интерпретация результатов, внесение в рукопись существенных правок. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Ожирение и метаболизм».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Elias RM, Dalboni MA, Coelho ACE, et al. CKD-MBD: from the Pathogenesis to the Identification and Development of Potential Novel Therapeutic Targets. *Current Osteoporosis Reports*. 2018;16(6):693-702. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0486-0>
- Hruska KA, Sugatani T, Agapova O, Fang Y. The chronic kidney disease — Mineral bone disorder (CKD-MBD): Advances in pathophysiology. *Bone*. 2017;100:80-86. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.01.023>
- Moe SM, Wetherill L, Decker BS, et al. Calcium-sensing Receptor Genotype and Response to Cinacalcet in Patients Undergoing Hemodialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;12(7):1128-1138. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.11141016>
- Strugnell SA, Sprague SM, Ashfaq A, et al. Rationale for Raising Current Clinical Practice Guideline Target for Serum 25-Hydroxyvitamin D in Chronic Kidney Disease. *American Journal of Nephrology*. 2019;49(4):284-293. doi: <https://doi.org/10.1159/000499187>
- Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Vitamin D in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients. *Nutrients*. 2017;9(4):328. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9040328>
- Navarro JA, Sánchez MJ, Petkov V. Chronic hypercalcaemia in haemodialysis patients. *Nefrol Publ Of La Soc Esp Nefrol*. 2011;31:752-754. doi: <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2011Jun.10974>
- Botushanova AD, Botushanov NP, Yaneva MP. Nuclear Medicine Methods for Evaluation of Abnormal Parathyroid Glands in Patients with Primary and Secondary Hyperparathyroidism. *Folia Med (Plovdiv)*. 2017;59(4):396-404. doi: <https://doi.org/10.1515/foimed-2017-0054>
- Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Воронкова И.А. Околощитовидные железы: нормальное развитие, анатомическое и гистологическое строение // *Эндокринная хирургия*. — 2018. — Т. 12. — №4. — С. 178-187. [Mokrysheva NG, Krupinova YuA, Voronkova IA. Parathyroid glands: the normal development, anatomy and histological structure. *Endocrine Surgery*. 2018;12(4):178-187. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg10039>
- Рожинская Л.Я., Егшатын Л.В. Патология костной системы при вторичном гиперпаратиреозе у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек на заместительной почечной терапии (гемодиализ) (обзор литературы) // *Остеопороз и остеопатии*. — 2010. — Т. 13. — №2. — С. 18-22. [Rozhinskaya LY, Egshatyan LV. Patologiya kostnoy sistemy pri vtorichnomgiperparatireoze u patsientov s terminal'noystadiy khronicheskoy bolezni pochek na zamestitel'noypochechnoy terapii (gemodializ) (obzor literatury). *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2010;13(2):18-22. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2010218-22>
- Spasovski GB. Bone biopsy as a diagnostic tool in the assessment of renal osteodystrophy. *The International Journal of Artificial Organs*. 2004;27(11):918-923. doi: <https://doi.org/10.1177/039139880402701103>
- Nebeker HG, Coburn JW. Aluminum and renal osteodystrophy. *Annual Review of Medicine*. 1986;37:79-95. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.me.37.020186.000455>
- Brandenburg VM, Floege J. Adynamic bone disease—bone and beyond. *NDT Plus*. 2008;1(3):135-147. doi: <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfn040>
- Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International*. 2006;69(11):1945-53. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000414>
- Spasovski GB, Bervoets AR, Behets GJ, et al. Spectrum of renal bone disease in end-stage renal failure patients not yet on dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003;18(6):1159-1166. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg116>
- Torres A, Lorenzo V, Hernández D, et al. Bone disease in predialysis, hemodialysis, and CAPD patients: evidence of a better bone response to PTH. *Kidney International*. 1995;47(5):1434-1442. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.1995.201>
- Goodman WG. Comments on plasma parathyroid hormone levels and their relationship to bone histopathology among patients undergoing dialysis. *Seminars in Dialysis*. 2007;20(1):1-4. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2007.00230.x>
- Schwarz C, Sulzbacher I, Oberbauer R. Diagnosis of renal osteodystrophy. *European Journal of Clinical Investigation*. 2006;36(2):13-22. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2006.01666.x>
- Vetter T, Lohse MJ. Magnesium and the parathyroid. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2002;11(4):403-410. doi: <https://doi.org/10.1097/00041552-200207000-00006>
- Dinour D, Beckerman P, Ganon L, et al. Loss-of-function mutations of CYP24A1, the vitamin D 24-hydroxylase gene, cause long-standing hypercalcaemic nephrolithiasis and nephrocalcinosis. *The Journal of Urology*. 2013;190(2):552-557. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.02.3188>
- Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-Mediated Hypercalcaemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Endocrine Reviews*. 2016;37(5):521-547. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2016-1070>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Лисина Дарья Валентиновна, ординатор [Daria V. Lisina, resident], адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1006-6068>; e-mail: lisinadaria@mail.ru

Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>; eLibrary SPIN: 8848-2660; e-mail: eremkina.anna@endocrincentr.ru

Горбачева Анна Максимовна [Anna M. Gorbacheva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2669-9457>; eLibrary SPIN: 4568-4179; e-mail: gorbacheva.anna@endocrincentr.ru

Поваляева Александра Александровна [Alexandra A. Povaliaeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7634-5457>; eLibrary SPIN: 1970-2811; e-mail: a.petrushkina@yandex.ru

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; Scopus Author ID 55655098500; Researcher ID: T-9424-2018; e-mail: kpigarova@gmail.com

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: parathyroid.enc@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Еремкина А.К., Горбачева А.М., Лисина Д.В., Поваляева А.А., Пигарова Е.А., Мокрышева Н.Г. Дифференциально-диагностический поиск при гиперкальциемии у пациентки с терминальной почечной недостаточностью // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №4. — С. 425-431. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12742>

TO CITE THIS ARTICLE:

Eremkina AK, Gorbacheva AM, Lisina DV, Povaliaeva AA, Pigarova EA, Mokrysheva NG. Differential diagnosis of hypercalcemia in a patient with CKD G5D. *Obesity and metabolism*. 2021;18(4):425-431. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12742>