

© С.В. Папизж, 2020  
УДК 616.613-003.7 : 546.41]-053.2

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-42-51

*С.В. Папизж*

## ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЯ У ДЕТЕЙ

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

### РЕФЕРАТ

Гиперкальциемия является проявлением широкого спектра наследственных и приобретенных состояний, встречающихся в терапевтической и педиатрической практике. Кальций участвует в ключевых физиологических процессах, системе коагуляции, метаболизме костной ткани. Кишечная абсорбция и элиминация кальция, его канальцевая реабсорбция и экскреция, ремоделирование костной ткани, а также регулирующие влияние паратгормона и активных форм витамина D являются основой гомеостаза кальция в организме человека. Злокачественные новообразования и первичный гиперпаратиреоз в 80–90 % случаев являются причиной гиперкальциемии у взрослых, тогда как генетические заболевания с нарушением кальций/фосфорного обмена и ятрогенные факторы преобладают в перечне причин гиперкальциемии у новорожденных и детей раннего возраста. Клинические проявления гиперкальциемии у детей неспецифичны вследствие поражения различных органов и систем и зависят от степени повышения уровня кальция крови. Умеренная гиперкальциемия протекает бессимптомно и может быть случайной биохимической находкой. Выраженная и критическая гиперкальциемия сопряжена с высоким риском летальных исходов вследствие нарушения ритма сердца, тяжелой неврологической симптоматики с развитием коматозных состояний. Дифференциально-диагностическое значение имеет определение уровня паратгормона, что позволяет выделить две основные группы заболеваний, протекающих с гиперкальциемией: ПТГ-зависимые и ПТГ-независимые. Верификация первопричин развития гиперкальциемии способствует своевременному устранению триггерных факторов, назначению патогенетической и симптоматической терапии, коррекции питания и образа жизни. В статье освещены основы гомеостаза кальция, клинические проявления, дифференциально-диагностические алгоритмы и принципы терапии гиперкальциемии у детей.

**Ключевые слова:** гиперкальциемия, витамин D, паратгормон, CYP24A1, SLC34A1, SLC34A3, дети

*S.V. Papizh*

## HYPERCALCEMIA IN CHILDREN

Scientific Clinical Institute of Pediatrics named after academician Yu.E. Veltishchev, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

### ABSTRACT

Hypercalcemia is a result of a wide range of hereditary and acquired conditions encountered by general physicians and pediatricians. Calcium participates in several key physiological functions, control of blood coagulation, bone calcification. Calcium homeostasis is tightly regulated by the interplay between absorption from the small intestine and renal tubular reabsorption, bone remodeling, and disposal through the gut and the kidney. These processes are regulated by local and circulating factors. The two main hormones influencing the homeostasis of calcium are PTH and calcitriol. Cancer-associated hypercalcemia and primary hyperparathyroidism are the most frequent causes of hypercalcemia in adults. In neonates and infants, one should look first at genetic and iatrogenic etiologies. The clinical manifestations of hypercalcemia in children are nonspecific due to damage to various organs and systems and depend on the degree of blood calcium level. Mild hypercalcemia is asymptomatic and often discovered during routine blood work. Moderate and severe hypercalcemia may cause cardiac arrhythmias, affect the nervous system. The differential diagnosis of the possible etiologies of hypercalcemia should start with the assessment of serum parathyroid hormone (PTH) concentration. The causes of hypercalcemia can be divided between PTH-mediated and non-PTH-mediated. Identification of the main causes of hypercalcemia contributes to the timely elimination of trigger factors, beginning of treatment, correction of nutrition and lifestyle. The article highlights physiological mechanisms of calcium homeostasis, clinical manifestations, diagnostic algorithms and treatment of hypercalcemia in children.

**Keywords:** hypercalcemia, vitamin D, parathyroid hormone, CYP24A1, SLC34A1, SLC34A3, children

Для цитирования: Папизж С.В. Гиперкальциемия у детей. *Нефрология* 2020;24(2):42-51. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-42-51

For citation: Papizh S.V. Hypercalcemia in children. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(2):42-51. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-42-51

\*Папизж С.В. 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тел.: +7(495)4832192, E-mail: papijsveta@mail.ru ORCID: 0000-0001-6459-2795

\* Papizh S.V. 125412, Russia, Moscow, Taldomskaya St. 2, Separate structural unit of Scientific Clinical Research Institute of Pediatrics named after academician Yu.E. Veltishchev, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Phone.: +7 (495) 4832192, E-mail: papijsveta@mail.ru ORCID: 0000-0001-6459-2795

Гиперкальциемия является одной из важных клинических проблем в терапевтической и педиатрической практике, что связано с относительно высокой распространенностью (около 4 %) данного состояния как в общей популяции, так и среди пациентов стационара, в особенности реанимационных отделений [1, 2]. У детей гиперкальциемия встречается реже, чем у взрослых, однако, чем меньше возраст пациента, тем более высока вероятность развития разнообразной клинической симптоматики [3].

Гиперкальциемия – это повышение уровня ионизированного кальция более 1,4 ммоль/л (5,6 мг/дл) или общего кальция более 2,6 ммоль/л (10 мг/дл) с возможными вариациями в зависимости от референсных значений конкретной лаборатории [4]. В зависимости от степени повышения уровня кальция крови выделяют умеренную, выражен-

ную и критическую гиперкальциемию (рис. 1). Критическая гиперкальциемия сопряжена с высоким риском летальных исходов вследствие нарушения ритма сердца, тяжелой неврологической симптоматики с развитием коматозных состояний.

Кальций в организме человека является крайне важным элементом, участвующим в различных биохимических реакциях, системе коагуляции, метаболизме костной ткани. До 98–99 % кальция аккумулировано в виде соли гидроксиапатита в костной ткани и только 1–2 % кальция присутствует в плазме крови во внутриклеточном (50–100 ммоль/л) и внеклеточном (2,2–2,6 ммоль/л) пространстве (рис. 2). Внеклеточный кальций состоит из связанного (45 %) с белками кальция, в 90 % случаев это альбумин, и свободного (55 %) или ионизированного кальция, который является физиологически активной формой [6, 7].

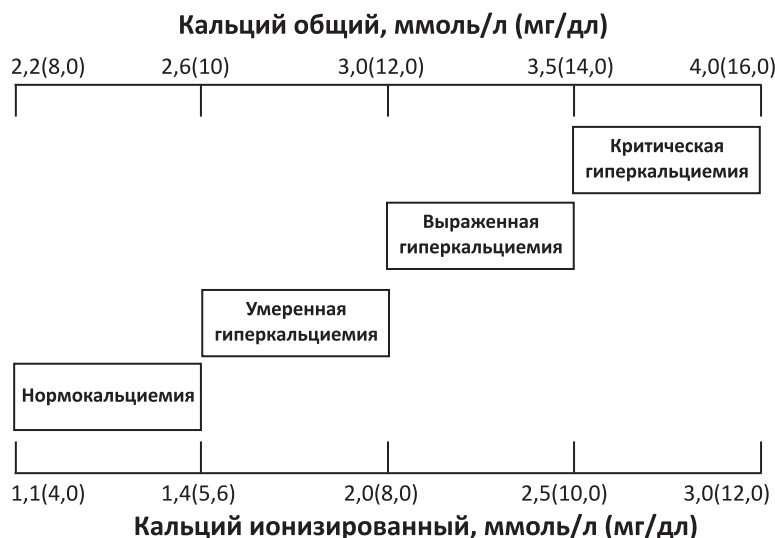


Рисунок 1. Степени выраженности гиперкальциемии [5].  
Figure 1. The severity of hypercalcemia [5].

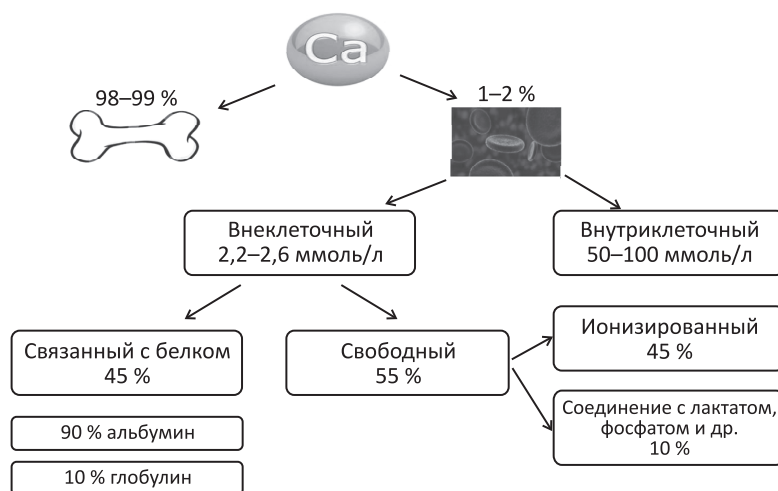


Рисунок 2. Кальций в организме человека.  
Figure 2. Calcium in the human body.

Гомеостаз кальция зависит от слаженного взаимодействия между абсорбцией кальция в кишечнике и его канальцевой реабсорбцией в почках, ремоделированием костной ткани и элиминацией кальция с почками и кишечником, а также регулирующим действием местных и циркулирующих факторов [8].

Когда уровень общего кальция снижается ниже 2,6 ммоль/л, происходит активация кальций-чувствительных клеток, локализованных в паращитовидных железах, стимулирующих синтез паратгормона (ПТГ) [7]. Напротив, когда уровень кальция повышается более 2,6 ммоль/л, секреция ПТГ минимальна. ПТГ осуществляет регуляцию уровня кальция крови посредством активации  $1\alpha$ -гидроксилазы, катализирующей вторую стадию гидроксилирования 25-гидроксивитамина D с получением гормонально активной формы  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  [6]. Кроме того, ПТГ стимулирует реабсорбцию кальция в дистальном отделе нефрона, повышает экскрецию фосфатов с мочой и участвует в мобилизации кальция в костной ткани.

Другим важным фактором, участвующим в регуляции гомеостаза кальция, является гормональ-

но активный метаболит витамина D –  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , который увеличивает абсорбцию кальция и фосфора в желудочно-кишечном тракте, снижает экскрецию кальция и фосфора с мочой, а также при взаимодействии с ПТГ способствует резорбции костной ткани [7].

К факторам, оказывающим модифицирующее влияние на уровень общего кальция крови, относятся альбумин. Изменение уровня сывороточного альбумина на 1 г/дл приводит к изменению общего кальция на 0,8 мг/дл, что необходимо учитывать при снижении или повышении уровня альбумина крови. Для расчета скорректированного кальция предложена формула [4]:

Корректированный Ca (мг/дл) = Ca общий (мг/дл) +  $[4,0 - \text{альбумин (г/дл)}] \times 0,8$ .

Модифицирующим влиянием на уровень ионизированного кальция обладает рН крови. При сдвиге рН на 0,1 единицу происходит изменение ионизированного кальция на 0,04–0,05 ммоль/л, в связи с чем при развитии метаболического или респираторного ацидоза наблюдается гиперкальциемия за счет ионизированного кальция, а при алкалозе ионизированный кальций снижается,

Таблица 1 / Table 1

### Причины гиперкальциемии у детей [13] Causes of hypercalcemia in children [13]

| Причины       | ПТГ-зависимые                                                                                                               | ПТГ-независимые                                                                                                              |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Генетические  | Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия, тип 1–3 ( <i>CASR</i> , <i>GNA11</i> , <i>AP2S1</i> )                         | Идиопатическая инфантильная гиперкальциемия, тип 1 ( <i>CYP24A1</i> )                                                        |
|               | Первичный несиндромальный гиперпаратиреоз ( <i>PTH</i> , <i>CDKN1A</i> , <i>CDKN2B</i> , <i>CDKN2C</i> , <i>GCM2</i> и др.) | Идиопатическая инфантильная гиперкальциемия, тип 2 ( <i>SLC34A1</i> )                                                        |
|               | Множественная эндокринная неоплазия, тип 1–4 ( <i>MEN1</i> , <i>RET</i> , <i>CDKN1B</i> )                                   | Наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией ( <i>SLC34A3</i> )                                               |
|               |                                                                                                                             | Синдром Вильмса (делеция участка <i>Hr7</i> )                                                                                |
|               |                                                                                                                             | Гипофосфатазия ( <i>ALPL</i> )                                                                                               |
|               |                                                                                                                             | Метафизарная хондродисплазия, тип Янсена ( <i>PTHR</i> )                                                                     |
| Приобретенные | Третичный гиперпаратиреоз                                                                                                   | Медикаментозная индукция (гипервитаминоз D и A, тиазидные диуретики, препараты кальция, лития, эстрогены и др.)              |
|               | Терапия гипофосфатемического рахита                                                                                         | Злокачественные новообразования (лимфома, острый лейкоз, рабдомиосаркома, гепатобластома, гепатоцеллюлярная карцинома и др.) |
|               |                                                                                                                             | Гранулематозные заболевания (туберкулез, саркоидоз, ВИЧ, лепра и др.)                                                        |
|               |                                                                                                                             | Эндокринопатии (феохромоцитома, микседема, надпочечниковая недостаточность, гипертиреозидизм, врожденный гипотиреоз и др.)   |
|               |                                                                                                                             | Иммобилизация                                                                                                                |
|               |                                                                                                                             | Молочно-щелочной синдром                                                                                                     |
|               |                                                                                                                             | Адипонекроз                                                                                                                  |
|               |                                                                                                                             | Хронические воспалительные заболевания (болезнь Крона и др.)                                                                 |
|               |                                                                                                                             | Инфекционные заболевания (цитомегаловирус и др.)                                                                             |
|               |                                                                                                                             | Парентеральное питание, избыток кальция или недостаток фосфатов в рационе питания                                            |

при этом общий кальций крови остается в пределах нормативных значений [4].

Причины развития гиперкальциемии можно разделить на ПТГ-зависимые, при которых ПТГ является непосредственной причиной развития гиперкальциемии, и ПТГ-независимые, при которых уровень ПТГ может изменяться вторично по отношению к повышенному уровню кальция крови. Среди причин развития гиперкальциемии у взрослых первое место занимают злокачественные новообразования и первичный гиперпаратиреоз, которые составляют до 80–90% [9]. У новорожденных и детей первого года жизни в качестве причин развития гиперкальциемии преобладают генетические заболевания с нарушением кальций/фосфорного обмена и ятрогенные факторы, такие как гипервитаминоз D и/или A, применение тиазидных диуретиков [10] (табл. 1). У детей старшего возраста и подростков наиболее частыми причинами развития гиперкальциемии являются первичный гиперпаратиреоз, иммобилизация и злокачественные новообразования [11, 12].

Клинические проявления гиперкальциемии у детей неспецифичны вследствие поражения различных органов и систем организма (табл. 2) и, в большей степени, зависят от степени повышения уровня кальция крови. Умеренная гиперкальциемия (см. рис. 1), как правило, протекает бессим-

Таблица 2 / Table 2

### Клинические проявления гиперкальциемии у детей

#### Clinical manifestations of hypercalcemia in children

|                             |                                                                                                    |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нервная система             | Спутанность сознания<br>Повышенная утомляемость<br>Ступор/кома                                     |
| Костно-мышечная система     | Мышечная гипотония<br>Боли в костях<br>Остеопения/остеопороз                                       |
| Желудочно-кишечный тракт    | Анорексия, тошнота, рвота<br>Запор<br>Панкреатит<br>Язвенная болезнь желудка                       |
| Сердечно-сосудистая система | Укорочение интервала QT<br>Брадикардия<br>Артериальная гипертензия                                 |
| Почки                       | Полиурия<br>Полидипсия<br>Уролитиаз<br>Нефрокальциноз<br>Острое и хроническое почечное повреждение |

птомно и может быть случайной биохимической находкой [13]. Выраженная гиперкальциемия может сопровождаться повышенной утомляемостью, снижением аппетита, вплоть до анорексии, задержкой физического и психомоторного развития на первом году жизни, снижением концентрации внимания у детей более старшего возраста, рвотой, дегидратацией, полиурией, полидипсией,

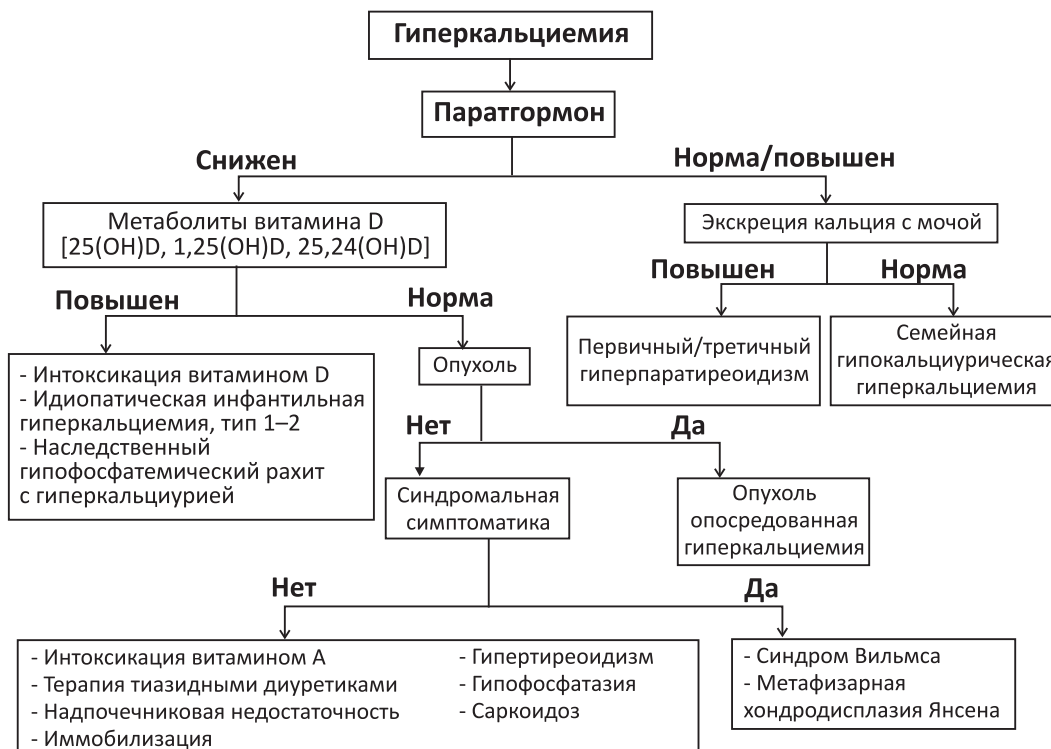


Рисунок 3. Дифференциально-диагностический алгоритм гиперкальциемии [14].

Figure 3. The differential diagnostics algorithm of hypercalcemia [14].

запором. Критическая гиперкальциемия, кроме вышеперечисленной симптоматики, может протекать с тяжелой аритмией, угрожаемой по развитию острых сердечно-сосудистых осложнений, а также нарушением функции центральной нервной системы с развитием ступора, комы, летальных исходов [3, 13].

Дифференциально-диагностический поиск причин развития гиперкальциемии в каждом конкретном случае представляет собой крайне сложный и кропотливый процесс в связи с широким спектром состояний, протекающих с повышением кальция крови. В основе предложенных в настоящее время дифференциально-диагностических алгоритмов, наряду с определением уровня кальция крови, лежит определение ПТГ для выделения ПТГ-зависимых и ПТГ-независимых групп заболеваний (рис. 3) [14].

**Гиперкальциемия, ассоциированная с повышенным уровнем паратгормона**

**Первичный гиперпаратиреоз** является причиной гиперкальциемии менее чем у 1% детей. Автономная секреция ПТГ может быть связана с гиперплазией (10–15%), аденомой (80%) или карциномой (<1%) паращитовидных желез. Клиническая картина, кроме общей симптоматики, характерной для умеренной или выраженной гиперкальциемии, может быть представлена скелетными проявлениями в виде деформаций трубчатых костей, остеопении, патологических переломов.

Повышенный уровень ПТГ также индуцирует развитие гиперхлоремического метаболического ацидоза и снижение максимальной реабсорбции фосфора с мочой (табл. 3) [15].

**Третичный гиперпаратиреоз** может быть результатом не леченного вторичного гиперпаратиреоза, персистирующей гиперфосфатемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью, реже наблюдается у пациентов с X-сцепленным гипофосфатемическим рахитом на терапии препаратами фосфора вследствие длительной стимуляции паращитовидной железы повторными эпизодами гипокальциемии [17].

**Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия** является редким генетическим заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования. В настоящее время выделяют 3 типа: тип 1 (OMIM 145980) (65%) обусловлен инактивирующей мутацией в гене кальций-чувствительного рецептора (*CASR*), который сцеплен с гуанин-нуклеотид связывающим белком (G-белок) и передает сигналы через субъединицу альфа 11 G-белка; тип 2 (OMIM 145981) связан с мутацией в гене субъединицы альфа 11 G-белка (*GNAT1*); тип 3 (OMIM 600740) ассоциирован с мутацией субъединицы сигма-1 адаптер-связанного белкового комплекса 2 (*AP2S1*), которая приводит к нарушению эндоцитоза кальций-чувствительных рецепторов [18–20]. Кальций-чувствительный рецептор экспрессируется во многих тканях, вклю-

Таблица 3 / Table 3

**Дифференциальный диагноз гиперкальциемии у детей, модификация S. Skalova и соавт. [16]**

**Differential diagnosis of hypercalcemia in children, modification of S. Skalova et al. [16]**

| Заболевание                                                 | Причина                               | Ca     | P   | ПТГ | 25(OH)D | 1,25(OH)D | Ca/Cr  | P/Cr |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------|-----|-----|---------|-----------|--------|------|
| Инфантильная гиперкальциемия, тип 1                         | CYP24A1                               | ↑      | N   | ↓   | N/↑     | N/↑       | ↑      | N    |
| Инфантильная гиперкальциемия, тип 2                         | SLC34A1                               | ↑      | N/↓ | ↓   | N/↑     | N/↑       | N/↑    | ↑    |
| Наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией | SLC34A3                               | ↑      | ↓   | ↓   | N       | N/↑       | ↑      | ↑    |
| Синдром Вильмса                                             | делеция участка Hg7                   | ↑ 15 % | N/↑ | ↓   | N       | N/↑       | ↑ 30 % | N    |
| Неонатальный гиперпаратиреоз                                | CARS гомозиготная                     | ↑      | ↓   | ↑   | N/↓     | ↑         | ↑      | N/↑  |
| Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия                | CARS гетерозиготная                   | N/↑    | N/↓ | N/↑ | N       | ↑         | ↓      | N/↑  |
| Метафизарная хондродисплазия Янсена                         | PTHr                                  | ↑      | ↓   | N   | N       | ↑         | ↑      | ↑    |
| Первичный гиперпаратиреоз                                   | ↑секреция ПТГ                         | ↑      | ↓   | ↑   | N       | ↑         | ↑      | ↑    |
| Гипервитаминоз D                                            | Высокие дозы витамина D               | ↑      | ↑   | ↓   | ↑       | N         | ↑      | ↑    |
| Адипонекроз                                                 | ↑продукция кальцитриола               | ↑      | ↑   | ↓   | N       | ↑         | ↑      | ↑    |
| Гранулематозные заболевания                                 | ↑ продукция кальцитриола              | ↑      | ↑   | ↓   | N       | ↑         | ↑      | ↑    |
| Опухолевый процесс                                          | Гуморальные и остеолитические опухоли | ↑      | ↓/↑ | ↓   | N       | ↑/↓       | N/↑    | ↑    |

чая паращитовидные железы, почки, костный мозг, остеокласты, остеобласты, С-клетки щитовидной железы, гастрин-продуцирующие клетки желудка, кишечника, некоторые области головного мозга. Инактивирующие мутации в гене *CASR* приводят к изменению чувствительности рецепторов к кальцию, что, в свою очередь, способствует нарушению секреции ПТГ с развитием различной степени выраженности гиперкальциемии [21]. Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия в большинстве случаев протекает с умеренной гиперкальциемией, не требующей медикаментозной коррекции, ПТГ значительно повышен примерно в 20 % случаев, что может быть связано с сопутствующим дефицитом витамина D, гипокальциурия наблюдается у большинства пациентов и является дифференциально-диагностическим признаком (см. табл. 3) [19, 20, 22].

Гомозиготные мутации в гене *CASR* приводят к развитию **тяжелого неонатального гиперпаратиреоза** с аутосомно-рецессивным типом наследования (OMIM 239200). Данное заболевание характеризуется практически полным отсутствием функциональной активности кальций-чувствительного рецептора как в клетках паращитовидных желез, так и в других клетках организма. Это сопровождается выраженной клинической симптоматикой с первых дней жизни в виде мышечной гипотонии, рвоты, задержки физического и психомоторного развития, критической гиперкальциемии, гипофосфатемии, гиперпаратиреоза, гипокальциурии, деминерализации костной ткани, рахитических деформаций (см. табл. 3) [23]. Удаление паращитовидных желез приводит к нормализации лабораторных показателей и состояния пациента [24].

#### **Гиперкальциемия, ассоциированная с низким уровнем паратгормона**

Гиперкальциемия в сочетании со снижением уровня ПТГ требует исследования уровня активных метаболитов витамина D в сыворотке крови для исключения гипервитаминоза D, а также состояний, протекающих с нарушением метаболизма витамина D и реабсорбции фосфатов.

**Гипервитаминоз D** является наиболее частой причиной развития гиперкальциемии у детей. Прием высоких доз витамина D ребенком или кормящей матерью приводит к повышенному всасыванию кальция и фосфатов из кишечника, резорбции костной ткани с последующим развитием гиперкальциемии и гиперфосфатемии (см. табл. 3). При острой интоксикации у ребенка наступают резкое снижение аппетита, вплоть до анорексии,

нарушение сна, полидипсия, полиурия, упорная рвота, чередование запоров с поносами, снижение массы тела, возможно появление субфебрилитета, тахикардии, возбуждения, сменяющееся заторможенностью, судорожный синдром. Гиперкальциемия вследствие приема масляных форм витамина D может сохраняться от 2 до 4 нед после отмены препарата, тогда как гиперкальциемия при приеме форм витамина D с коротким периодом полувыведения (кальцитриол или альфакальцидол) сохраняется в течение нескольких дней [25, 26]. Прекращение приема витамина D и соблюдение диеты с низким содержанием кальция бывает достаточно для нормализации уровня кальция крови.

Гиперкальциемия при **гранулематозных заболеваниях** (как инфекционной, так и не инфекционной природы), а также **адипонекрозе новорожденных** обусловлена гиперпродукцией кальцитриола макрофагальными клетками, которые автономно синтезируют 1 $\alpha$ -гидроксилазу [27, 28]. Степень выраженности гиперкальциемии может варьировать от умеренной до критической, что определяет необходимость, кроме лечения основного заболевания, назначения симптоматической терапии для коррекции гиперкальциемии.

**Идиопатическая инфантильная гиперкальциемия, тип 1** (OMIM 143880) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией в гене *CYP24A1*, ответственного за синтез 24-гидроксилазы, принимающей непосредственное участие в процессе катаболизма витамина D. В случае мутаций в гене *CYP24A1* происходит накопление в организме активных форм витамина D, что, в свою очередь, приводит к увеличению кишечной абсорбции кальция, резорбции костной ткани, снижению уровня ПТГ и, как следствие, повышению экскреции кальция с мочой за счет сниженной ПТГ-зависимой реабсорбции кальция в дистальном отделе нефрона с развитием нефрокальциноза, уролитиаза (см. табл. 3). Гиперкальциемия и сопутствующая ей клиническая симптоматика в виде отставания в физическом и психомоторном развитии, рвоты, дегидратации, неврологической симптоматики наиболее выражены на первом году жизни. Необходимость терапевтической коррекции гиперкальциемии напрямую зависит от степени ее выраженности, рекомендовано исключение инсоляции и соблюдение диеты с низким уровнем кальция и витамина D [29, 30].

**Идиопатическая инфантильная гиперкальциемия, тип 2** (OMIM 616963) – аутосомно-

рецессивное заболевание, ассоциированное с мутациями в гене *SLC34A3*, кодирующего натрий-фосфорный ко-транспортёр NaPi-IIa [31]. В отличие от идиопатической гиперкальциемии тип 1 при данном состоянии развитие гиперкальциемии обусловлено нарушением реабсорбции фосфатов в проксимальном отделе нефрона с развитием гипофосфатемии и снижением уровня фактора роста фибробластов 23 (FGF23), которые оказывают стимулирующее влияние на активность  $1\alpha$ -гидроксилазы с повышением синтеза активных форм витамина D, а также ингибирующее влияние на активность 24-гидроксилазы, участвующей в деградации активных метаболитов витамина D. Все вышеперечисленное способствует увеличению уровня  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  в сыворотке крови с последующим повышением кишечной абсорбции кальция, развитием гиперкальциемии, снижением уровня ПТГ, гиперкальциурией, нефрокальцинозом (см. табл. 3) [31, 32]. Поскольку клиническая картина у пациентов с мутациями в генах *SLC34A1* и *CYP24A1* практически идентична, в качестве диагностического критерия необходимо оценивать метаболизм фосфатов с расчетом максимальной реабсорбции фосфатов с мочой. Помимо соблюдения диеты с низким содержанием кальция и витамина D, необходимо назначение препаратов фосфора для коррекции метаболизма фосфатов, нормализации витамина D и кальция крови [31].

**Наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией** (OMIM 241530) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, ассоциированное с нарушением функции натрий-фосфорного ко-транспортёра NaPi-IIc вследствие мутацией в гене *SLC34A3*. NaPi-IIc локализован на апикальной поверхности проксимального отдела нефрона и ответствен за реабсорбцию фосфора. Нарушение реабсорбции фосфатов способствует развитию гипофосфатемии, которая, в свою очередь, посредством стимулирующего влияния на  $1\alpha$ -гидроксилазу приводит к повышенному синтезу  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  и, как следствие, к увеличению кишечной абсорбции кальция, гиперкальциемии, снижению уровня ПТГ, гиперкальциурии, костным деформациям и остеопорозу (см. табл. 3). Для лечения гипофосфатемического рахита с гиперкальциурией достаточно назначения только препаратов фосфора, что способствует коррекции всей клинической симптоматики [33, 34].

**Синдром Вильмса** (OMIM 194050) – аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное делецией участка хромосомы 7q11.23 с

нарушением синтеза белка эластина. Клиническая картина заболевания характеризуется мультисистемностью поражения, включая лицевые и глазные аномалии («лицо эльфа»), различные дефекты сердечно-сосудистой системы (надклапанный стеноз аорты и др.), специфические психические и когнитивные расстройства – от выраженной умственной отсталости до пограничного состояния с нормальным уровнем интеллекта. Умеренная гиперкальциемия наблюдается менее чем у половины пациентов в раннем возрасте и самостоятельно купируется к 2–4 годам, однако может встречаться и в подростковом возрасте [35]. Гиперчувствительность рецепторов витамина D является наиболее вероятной причиной развития гиперкальциемии при данной патологии [36].

**Гипофосфатазия** – врожденное нарушение метаболизма костной ткани, связанное с мутацией в гене тканеспецифической щелочной фосфатазы *ALPL*. В зависимости от возраста появления первых клинических симптомов выделяют перинатальную, инфантильную, детскую и взрослую формы заболевания (OMIM 241500, 241510, 146300) [37]. Выраженная гиперкальциемия может наблюдаться при инфантильной форме гипофосфатазии [38]. Дефицит тканеспецифической щелочной фосфатазы нарушает минерализацию костной ткани и метаболизм кальция, что приводит к развитию гиперкальциемии, гиперкальциурии и нефрокальцинозу. С возрастом возможно спонтанное улучшение состояния. В настоящее время разработана патогенетическая фермент-заместительная терапия асфотазой альфа, способствующая полному купированию клинической симптоматики [39].

**Метафизарная хондродисплазия, тип Янсена** (OMIM 156400) – это редкое наследственное заболевание, обусловленное мутациями гена рецептора ПТГ *PTHRI*, активирующими эти рецепторы. Кодированный этим геном полипептид представляет собой сопряженный с G-белком трансмембранный рецептор, взаимодействующий как с ПТГ, так и с ПТГ-подобным пептидом. Генерируемый рецептором сигнал тормозит последнюю стадию дифференцировки хрящевых клеток на важнейшем этапе роста костей [40]. Постоянная активация рецепторов приводит к усилению резорбции кости, гиперкальциемии, гиперкальциурии и подавлению секреции ПТГ [41].

Гиперкальциемия при **гипервитаминозе А** обусловлена повышенной резорбцией костной ткани, так как ретиноевая кислота активирует остео-

класты. Симптомы гипервитаминоза витамина А: эмоциональная лабильность, слабость, боли в животе, костях и суставах, тошнота, рвота, повышение температуры тела, гиперемия и/или пожелтение кожи (но склеры белые), шелушение, зуд, выпадение волос [42].

**Имобилизация** сопряжена с нарушением ремоделирования костной ткани с повышением резорбтивной активности остеокластов и развитием гиперкальциемии, вторичным снижением уровня ПТГ и кальцитриола, гиперкальциурией [43].

Гиперкальциемия вследствие **злокачественных образований** у детей встречается редко. Основными механизмами развития опухолеиндуцированной гиперкальциемии являются инвазия опухолевых клеток в костную ткань с активацией ее резорбции; деструкция опухолевых клеток с высвобождением остеокластических факторов и активация эктопической продукции  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  [44, 45].

Терапия гиперкальциемии напрямую зависит от уровня кальция крови, а также наличия или отсутствия клинических проявлений. В случае умеренной бессимптомной гиперкальциемии рекомендовано назначение диеты с низким содержанием кальция и витамина D, усиленная регидратация с целью повышения объема циркулирующей крови.

Выраженная гиперкальциемия при наличии клинической симптоматики и, безусловно, критическая гиперкальциемия требуют незамедлительного начала терапевтических мероприятий, направленных на восполнение экстрацеллюлярного объема путем внутривенного введения 0,9% раствора NaCl под контролем уровня кальция и натрия крови [45].

Назначение петлевых диуретиков направлено на повышение экскреции кальция с мочой за счет блокирования натрий-калиевых каналов в восходящей петле Генле, однако, требует осторожного использования у пациентов с дегидратацией и/или острым повреждением почек [11].

Бифосфонаты, оказывающие ингибирующее действие на активность остеокластов, являются эффективным средством коррекции гиперкальциемии различной этиологии. В связи с тем, что большинство пациентов с выраженной и критической гиперкальциемией имеют различную степень острого почечного повреждения, терапию бифосфонатами рекомендуется начинать в половинной дозе, а снижение СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> является противопоказанием для терапии препаратами данной группы. Побочными эффектами терапии бифосфонатами является раз-

витие гипертермии, гипокальциемии, протеинурии нефротического уровня, острого тубулярного некроза [46].

Эффект кальцитонина в коррекции гиперкальциемии основан на его ингибирующем влиянии на активность остеокластов и канальцевую реабсорбцию кальция. В отличие от бифосфонатов, действие которых отсрочено на 24–48 ч, кальцитонин обладает незамедлительным, однако краткосрочным эффектом. Побочные действия кальцитонина включают тошноту, парестезии, местное воспаление, а при длительном использовании возможно развитие тахифилаксии [47].

Кортикостероиды ингибируют активность  $1\alpha$ -гидроксилазы, в связи с чем эффективны в лечении гиперкальциемии, индуцированной повышенной продукцией или нарушенной инактивацией кальцитриола [11, 47].

Кетоконазол, так же как и кортикостероиды, обладает ингибирующим влиянием на активность  $1\alpha$ -гидроксилазы, однако длительное применение сопряжено с высоким риском развития печеночной и почечной токсичности [48]. В настоящее время нет четких рекомендаций в отношении дозирования и длительности терапии кортикостероидами и кетоконазолом.

Деносумаб – человеческое моноклональное антитело, обладает ингибирующим действием на лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL) и, как следствие, подавляющим влиянием на активность остеокластов. Может быть использован в случаях, когда отсутствует эффект от терапии бифосфонатами. Побочными эффектами терапии могут быть остеонекроз челюсти, выраженная гипокальциемия [49].

Кальцимитетики обладают модулирующим действием на кальций-чувствительные рецепторы, вследствие чего способствуют снижению продукции ПТГ, что приводит к коррекции гиперкальциемии. Рекомендованы к использованию во всех случаях гиперкальциемии, обусловленной повышенной продукцией ПТГ [50].

### Заключение

1. Этиология развития гиперкальциемии имеет взаимосвязь с возрастом пациентов.

2. В основе дифференциального диагноза заболеваний с гиперкальциемией лежит уровень паратормона, активных метаболитов витамина D.

3. Ранняя верификация диагноза необходима для своевременного устранения причин развития гиперкальциемии, назначения патогенетической и симптоматической терапии, коррекции питания и образа жизни.

# БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Lee CT, Yang CC, Lam KK et al. Hypercalcemia in the emergency department. *Am J Med Sci* 2006;331:119–123. doi: 10.1097/00000441-200603000-00002
2. Lindner G, Felber R, Schwarz C et al. Hypercalcemia in the ED: prevalence, etiology, and outcome. *Am J Emerg Med* 2013;31:657–660. doi: 10.1016/j.ajem.2012.11.010
3. Lietman SA, Germain-Lee E, Levine MA. Hypercalcaemia in Children and Adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2010;22(4):508–515. doi: 10.1097/mop.0b013e32833b7c23
4. Auron A, Alon US. Hypercalcemia: a consultant's approach. *Pediatr Nephrol* 2018;33(9):1475–1488. doi: 10.1007/s00467-017-3788-z
5. Carroll MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician* 2003;67(9):1959–1966
6. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology; 12th ed. Saunders; 2010. 955–972
7. Bronner F. Mechanisms of intestinal calcium absorption. *J Cell Biochem* 2003;88:387–993. doi: 10.1002/jcb.10330
8. Davies JH, Shaw NJ. Investigation and management of hypercalcemia in children. *Arch Dis Child* 2012;97(6):533–538. doi: 10.1136/archdischild-2011-301284
9. Endres DB. Investigation of hypercalcemia. *Clin Biochem* 2012;45:954–963. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.04.025
10. Rodd C, Goodyer P. Hypercalcemia of the newborn: etiology, evaluation, and management. *Pediatr Nephrol* 1999;13(6):542–547. doi: 10.1007/s004670050654
11. Reynolds BC, Cheetham TD. Bones, stones, moans and groans: hypercalcaemia revisited. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2015;100(1):44–51. doi: 10.1136/archdischild-2013-305406
12. Park HJ, Choi EJ, Kim JK. A successful treatment of hypercalcemia with zoledronic acid in a 15-year-old boy with acute lymphoblastic leukemia. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2016;21(2):99–104. doi: 10.6065/apem.2016.21.2.99
13. Stokes VJ, Nielsen MF, Hannan FM, Thakker RV. Hypercalcemic Disorders in Children. *J Bone Min Res* 2017;32(11):2157–2170. doi: 10.1002/jbmr.3296
14. Hoppe B, Ariceta G, Langman CB. Hypercalcemia. In: Zelikovic I, Eisenstein I. Practical algorithms in Pediatric Nephrology. Series Editor: Z. Hochberg. Amazon. 2008; 94–95. doi: 10.1159/isbn.978-3-8055-8565-1
15. Roizen J, Levine MA. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *J Chin Med Assoc* 2012;75(9):425–434. doi: 10.1016/j.jcma.2012.06.012
16. Skalova S, Cerna L, Bayer M, Kutilek S et al. Intravenous Pamidronate in the Treatment of Severe Idiopathic Infantile Hypercalcemia. *IJKD* 2013;7(2):160–164. doi: 10.1530/boneabs.2.p90
17. Yavropoulou MP, Kotsa K, Gotzamani Psarrakou A, Papazisi A et al. Cinacalcet in hyperparathyroidism secondary to X-linked hypophosphatemic rickets: case report and brief literature review. *Hormones* 2010;9:274–278. doi: 10.14310/horm.2002.1277
18. Mayr B, Schnabel D, Dörr HG, Schöfl C. Genetics in endocrinology: Gain and loss of function mutations of the calcium-sensing receptor and associated proteins: current treatment concepts. *Eur J Endocrinol* 2016;174:189–208. doi: 10.1530/eje-15-1028
19. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, Babinsky VN et al. Mutations affecting G-protein subunit  $\alpha 11$  in hypercalcemia and hypocalcemia. *N Engl J Med* 2013;368:2476–2486. doi: 10.1056/nejmoa1300253
20. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, Reed AA et al. Mutations in AP2S1 cause familial hypocalciuric hypercalcemia type 3. *Nat Genet* 2013;45(9):93–97. doi: 10.1038/ng.2492
21. Respina Jalilian, Mehran Jalilzadeh Binazar, Lubna Mirza. Familial hypocalciuric hypercalcemia and benefits of genetic confirmation: a case report and review. *AACE Clinical Case Reports* 2017;3(4):361–363. doi: 10.4158/ep161401.cr
22. Shinall MC Jr, Dahir KM, Broome JT. Differentiating familial hypocalciuric hypercalcemia from primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2013;19:697–702. doi: 10.4158/ep12284.ra
23. García Soblechero E, Ferrer Castillo MT, Jiménez Crespo B, Domínguez Quintero ML, González Fuentes C. Neonatal hypercalcemia due to a homozygous mutation in the calcium-sensing receptor: failure of cinacalcet. *Neonatology* 2013;104:104–108. doi: 10.1159/000350540
24. Anderson K, Ruel E, Adam MA et al. Subtotal vs. total parathyroidectomy with autotransplantation for patients with renal hyperparathyroidism have similar outcomes. *Am J Surg* 2017;214:914–919. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.07.018
25. Kara C, Çetinkaya S, Gündüz S et al. Efficacy and safety of pamidronate in children with vitamin D intoxication. *Pediatr Int* 2016;58(7):562–568. doi: 10.1111/ped.12875
26. Fencel F, Bláhová K, Schlingmann KP et al. Severe hypercalcemic crisis in an infant with idiopathic infantile hypercalcemia caused by mutation in CYP24A1 gene. *Eur J Pediatr* 2013;172(1):45–49. doi: 10.1007/s00431-012-1818-1
27. Sharma OP. Hypercalcemia in granulomatous disorders: a clinical review. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:442–447. doi: 10.1097/00063198-200009000-00010
28. Dudink J, Walther FJ, Beekman RP. Subcutaneous fat necrosis of the newborn: hypercalcaemia with hepatic and atrial myocardial calcification. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:343–345. doi: 10.1136/fn.88.4.f343
29. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S et al. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med* 2011;365:410–421. doi: 10.1056/nejmoa1103864
30. Tebben PJ, Milliner DS, Horst RL et al. Hypercalcemia, hypercalciuria, and elevated calcitriol concentrations with autosomal dominant transmission due to CYP24A1 mutations: Effects of ketoconazole therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(3):423–427. doi: 10.1210/jc.2011-1935
31. Schlingmann KP, Rumsinska J, Kaufmann M et al. Autosomal recessive mutations in SLC34A1 encoding sodium-phosphate cotransporter 2A cause idiopathic infantile hypercalcemia. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:604–614. doi: 10.1681/asn.2014101025
32. Demir K, Yıldız M, Bahat H et al. Clinical heterogeneity and phenotypic expansion of NaPi-IIa-associated disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:4604–4614. doi: 10.1210/jc.2017-01592
33. Phulwani P, Bergwitz C, Jaureguiberry G. et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria and nephrolithiasis: identification of a novel SLC34A3/NaPi-IIc mutation. *Am J Med Genet* 2011;155A:626–633. doi: 10.1002/ajmg.a.33832
34. Tencza AL, Ichikawa S, Dang A. et al. Hypophosphatemic rickets with hypercalciuria due to mutation in SLC34A3/Type IIc sodium-phosphate cotransporter: Presentation as hypercalciuria and nephrolithiasis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4433–4438. doi: 10.1210/jc.2009-1535
35. Cagle AP, Waguespack SG, Buckingham BA et al. Severe infantile hypercalcemia associated with Williams syndrome successfully treated with intravenously administered pamidronate. *Pediatrics* 2004;114(4):1091–1095. doi: 10.1542/peds.2003-1146-I
36. Sindhar S, Lugo M, Levin MD et al. Hypercalcemia in patients with Williams–Beuren syndrome. *J Pediatr* 2016;178:254–260. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.08.027
37. Millán JL, Whyte MP. Alkaline Phosphatase and Hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int* 2016;98(4):398–416. doi: 10.1007/s00223-015-0079-1
38. Whyte MP, Coburn SP, Ryan LM et al. Hypophosphatasia: Biochemical hallmarks validate the expanded pediatric clinical nomenclature. *Bone* 2018;110:96–106. doi: 10.1016/j.bone.2018.01.022
39. Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K et al. Asfotase alfa treatment improves survival for perinatal and infantile hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(1):334–342. doi: 10.1210/jc.2015-3462
40. Gardella TJ, Jüppner H, Brown EM et al. Parathyroid hormone and parathyroid hormone receptor type 1 in the regulation of calcium and phosphate homeostasis and bone metabolism. In: DeGroot LJ, Jameson JL, editors. eds. Endocrinology. 7th ed Philadelphia: W. B. Saunders Co; 2016:969–990
41. Nampoothiri S, Fernández-Rebollo E, Yesodharan D et al. Jansen metaphyseal chondrodysplasia due to heterozygous

H223R-PTH1R mutations with or without overt hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(11):4283–4289. doi: 10.1210/jc.2016-2054

42. Safi KH, Filbrun AG, Nasr SZ. Hypervitaminosis A causing hypercalcemia in cystic fibrosis. Case report and focused review. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11(8):1244–1247. doi: 10.1513/annalsats.201404-170bc

43. Cano-Torres EA, González-Cantu A, Hinojosa-Garza G, Castilleja-Leal F. Immobilization induced hypercalcemia. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2016;13(1):46–47. doi: 10.11138/ccmbm/2016.13.1.046

44. Stewart AF. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005;352:373–379. doi: 10.1056/nejmcp042806

45. Reagan P, Pani A, Rosner MH. Approach to diagnosis and treatment of hypercalcemia in a patient with malignancy. *Am J Kidney Dis* 2014;63:141–147. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.06.025

46. Sebestyen JF, Srivastava T, Alon US. Bisphosphonates use in children. *Clin Pediatr* 2012;51(11):1011–1024. doi: 10.1177/0009922812452118

47. Rosner MH, Dalkin AC. Onco-nephrology: the pathophysiology and treatment of malignancy-associated hypercalcemia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1722–1729. doi: 10.2215/cjn.02470312

48. Nguyen M, Boutignon H, Mallet E, Linglart A et al. Infantile hypercalcemia and hypercalciuria: new insights into a vitamin D-dependent mechanism and response to ketoconazole treatment. *J Pediatr* 2010;125(2):296–302. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.02.025

49. Hu MI, Glezerman IG, Lebouleux S et al. Denosumab for treatment of hypercalcemia of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3144–3152. doi: 10.1210/jc.2014-1001

50. Alon US, VanDeVoorde RG. Beneficial effect of cinacalcet in a child with familial hypocalciuric hypercalcemia. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1747–1750. doi: 10.1007/s00467-010-1547-5

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.  
The author declare no conflict of interest.**

#### Сведения об авторе:

Папиж Светлана Валентиновна, канд. мед. наук  
125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел наследственных и приобретенных болезней почек, старший научный сотрудник. Тел.: +7(495)4832192, E-mail: papijsveta@mail.ru ORCID: 0000-0001-6459-2795

#### Author information:

Svetlana V. Papizh MD, PhD  
Affiliations: 125412 Russia, Moscow, Taldomskaya st., 2, Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Department of hereditary and acquired diseases of the kidneys, Phone: +7(495)4832192, E-mail: papijsveta@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6459-2795

Поступила в редакцию: 20.12.2019

Принята в печать: 31.01.2020

Article received: 20.12.2019

Accepted for publication: 31.01.2020