

Гиперкальциемический криз вследствие передозировки витамина D. Клинический случай

Л.А. Иванова, И.В. Король, Н.В. Мамян, В.В. Вартевян, М.И. Богрова, З.Л. Хугаева,
А.А. Золотарева, Е.А. Кокова

Кафедра эндокринологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России
на базе МБУЗ «Краснодарская городская клиническая больница скорой медицинской помощи»;
Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4

Контакты: Людмила Александровна Иванова endocrinkgmu@mail.ru

Назначение препаратов кальция и витамина D всегда требует от врача грамотного подбора доз, комбинаций, тщательного клинического и лабораторного мониторинга за пациентом. Врач всегда должен помнить об опасности передозировки препаратов, которая может привести к крайне неблагоприятным последствиям. Появление первых симптомов передозировки требует постоянного лабораторного контроля и принятия экстренных мер для устранения данного состояния. Необходимо также помнить и о других причинах гиперкальциемии, которые могут помочь в дифференциальной диагностике. Клинический случай, представленный нами, является примером того, как отсутствие знаний о комбинированном лечении больных с послеоперационным гипопаратиреозом может приводить к таким тяжелым последствиям, как гиперкальциемический криз.

Ключевые слова: гиперкальциемический криз, передозировка препарата, послеоперационный гипопаратиреоз

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-3-64-66

Hypercalcemic crisis. Clinical case

L.A. Ivanova, I.V. Korol, N.V. Mamyun, V.V. Vartevanyan, M.I. Bogrova, Z.L. Hugaeva, A.A. Zolotareva, E.A. Kokova

Department of endocrinology of advanced training faculty and professional retraining of specialists, "The Kuban state medical University" of the Ministry of Health of Russia, Municipal Budgetary Healthcare Institution "Krasnodar City Clinical Hospital of Emergency Medical Care"; 4 Sedina St., 350063, Krasnodar, Russia

Administration of calcium and vitamin D preparations always requires competent selection of doses, and combinations of drugs from a doctor as well as careful clinical and laboratory monitoring of the patient. Physician should always be aware of the danger of overdose, which can lead to very adverse consequences. An appearance of the first symptoms of overdose requires constant laboratory control and urgent measures to address this condition. One should also remember about other causes of hypercalcemia, which can help in the differential diagnosis. Clinical case presented by us is an example of how the lack of knowledge about the combined treatment of patients with postsurgical hypoparathyroidism can lead to some serious consequences such as hypercalcemic crisis.

Key words: hypercalcemic crisis, drug overdose, postoperative hypoparathyroidism

Гиперкальциемический криз вследствие передозировки витамина D — это острое нарушение фосфорно-кальциевого обмена, проявляющееся повышением уровня кальция в крови, которое характеризуется прогрессирующими расстройствами гомеостаза и декомпенсацией жизненно важных органов и систем.

Клинический случай

Пациентка К., 45 лет, поступила в терапевтическое отделение больницы скорой медицинской помощи (БСМП) в октябре 2013 г. с жалобами на резко выраженную общую слабость, невозможность сидеть даже в постели, отсутствие аппетита, снижение веса, постоянную

тошноту, неоднократную рвоту, сильную головную боль, сухость во рту, жажду, повышение артериального давления (АД), резкое снижение частоты мочеиспусканий и количества мочи.

История болезни. В 1999 г. в возрасте 31 года пациентке была проведена экстрафасциальная тиреоидэктомия по поводу фолликулярного рака щитовидной железы с инвазией в сосуды ракового узла. В послеоперационном периоде проявился гипопаратиреоз, правосторонний парез возвратного гортанного нерва. Было проведено лечение препаратами кальция и назначена заместительная терапия — вначале тиреотомом, затем тироксинам, препаратами кальция. В августе 1999 г. уровень тиреотропного гормона (ТТГ) составил 25,34 мкМЕ/мл (норма

0,23–3,4) на фоне приема 100 мкг L-тироксина (L-T4), общего кальция (oCa) — 2,02 ммоль/л (норма 2,2–2,65), фосфора — 1,76 ммоль/л (норма 0,87–1,45). Пациентка принимала CaD₃ форте — 2 таблетки в сутки, тахистин — 2 капли 3 раза в день. В ноябре 2000 г.: ТТГ — 0,066 мкМЕ/мл, свободный трийодтиронин (сТ3) — 8,8 пмоль/л (норма 2,8–7,1) на фоне приема 175 мкг L-T4. В апреле 2001 г.: ТТГ — 0,014 мкМЕ/мл, общий тироксин (oT4) — 217,1 нмоль/л (норма 66–181) на фоне приема L-T4 162,5 мкг. В декабре 2001 г.: ТТГ — 1,65 мкМЕ/мл, сТ3 — 4,21 пмоль/л, oT4 — 95,77 нмоль/л на фоне приема 150 мкг L-T4. В октябре 2002 г.: ТТГ — 2,51 мкМЕ/мл, oT3 — 4,52 пмоль/л (норма 2,8–7,1) на фоне приема 150 мкг L-T4. В декабре 2004 г.: ТТГ — 0,19 мкМЕ/мл, oT4 — 147,8 нмоль/л на фоне приема 175 мкг L-T4, антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ) — 1,2 Ед/мл. В июле 2006 г.: ТТГ — 0,796 мкМЕ/мл, сТ4 — 20,47 пмоль/л (норма 12–22) на фоне приема 200 мкг L-T4. В октябре 2006 г.: oCa — 1,42 ммоль/л; фосфор — 1,73 ммоль/л; паратиреоидный гормон — 9,28 пг/мл (норма 15–65). Был назначен альфакальцидол 0,25 мкг 4 раза в день. В июле 2007 г.: ТТГ — 0,01 мкМЕ/мл; сТ4 — 25 пмоль/л на фоне приема 200 мкг L-T4, АТ-ТГ — 12,74 МЕ/мл. ДХА-денситометрия: поясничный отдел позвоночника — остеопения, проксимальный отдел бедренной кости — в норме. Январь 2008 г.: ТТГ — 25 мкМЕ/мл, сТ4 — 6 пмоль/л на фоне приема 200 мкг L-T4. В феврале 2008 г.: oCa — 1,6 ммоль/л, фосфор — 1,99 ммоль/л, магний — 0,76 ммоль/л (норма 0,77–1,03). Больная принимала АТ-10, CaD₃ форте (дозы не указаны). В апреле 2008 г. проявилась гиперкальциемия — 2,69 ммоль/л, но участковый эндокринолог не отменил назначение CaD₃ форте по 2 таблетки, альфа D₃-Тева — 1 мкг. Денситометрия в 2008 г. — без патологии. В 2010 г. пациентка поступила в неврологическое отделение БСМП в тяжелом состоянии с жалобами на общую слабость, головную боль, тошноту, рвоту, отсутствие аппетита, эпизоды повышения АД до 200/130 мм рт. ст., затруднение речи. Результаты анализа крови: мочевины — 15,2 ммоль/л (норма 2,2–7,2), креатинин — 181 мкмоль/л (норма 62–115), скорость клубочковой фильтрации по MDRD — 26 мл/мин/1,73 м², калий плазмы — 3,57 ммоль/л (норма 3,9–6,1). Диагноз: церебральный гипертонический криз с цефалгией, вторичная артериальная гипертензия. После проведенного лечения (MgSO₄, дексаметазон, физраствор с глюкозой внутривенно, глицин, аспирин, фенозепам, амитриптилин, эгилон, панклав) самочувствие больной улучшилось. Выписана в удовлетворительном состоянии. В ноябре 2010 г.: ТТГ — 36,54 мкМЕ/мл, сТ4 — 15,66 пмоль/л, тиреоглобулин (ТГ) — 6,5 нг/мл на фоне приема 200 мкг L-T4.

В сентябре 2013 г. состояние больной ухудшилось. Вновь появились жалобы, аналогичные тем, что были в 2010 г.: слабость, утомляемость, снижение памяти,

внимания, нарушение сна, судороги, учащенное мочеиспускание, неоднократные эпизоды повышения АД до 200/120 мм рт. ст. с резким снижением до 80/40 мм рт. ст. Результаты анализа от 15 сентября: oCa — 2,14 ммоль/л, ТТГ — 5,11 ммоль/л, сТ₄ — 13,7 пмоль/л (11,3–20,6), ТГ — 3,88 нг/мл, магний — 0,71 ммоль/л. Диагноз: послеоперационный гипотиреоз, послеоперационный гипопаратиреоз. Рекомендации: L-T4 — 175 мкг/сут, кальцемин аванс — 2 таблетки в день, АТ-10 — 10 капель 2 раза в сутки, мексидол — 125 мг по 1 таблетке 3 раза в день, магнелис В₆ — 2 таблетки в сутки. Состояние больной не улучшалось. Усилилась слабость, количество мочи уменьшилось до 300–500 л/сут, АД повышалось до 200/100 мм рт. ст. 2 октября пациентка была госпитализирована в терапевтическое отделение БСМП.

Объективно: состояние тяжелое. Тяжесть обусловлена резчайшей слабостью, из-за которой больная не может даже сидеть. Кожные покровы бледные, обычной окраски и влажности. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений — 17 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, систолический шум у верхушки и в точке Боткина. АД в положении лежа, сидя, стоя 130/90 мм рт. ст., d = s. Частота сердечных сокращений — 90 уд/мин. При пальпации и перкуссии позвоночника отмечается легкая болезненность от шейного отдела до копчика. Болезненность при пальпации мышц плечевого и грудного пояса. Язык суховат, густо обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Результаты анализа крови от 2 октября: креатинин — 289 мкмоль/л, мочевины — 28,7 ммоль/л, калий — 3,57 ммоль/л, Na — 137,7 ммоль/л (135–150), oCa — 2,68 ммоль/л, альбумин — 41 г/л, общий холестерин — 7,3 ммоль/л, глюкоза крови — 6,9 ммоль/л. Эхокардиография: диастолическая дисфункция левого желудочка, там же дополнительная хорда, уплотнение митрального, аортального клапанов и аорты. Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек выявило признаки симптома гиперэхогенных пирамидок (нефрокальциноза). Результаты компьютерной томографии (КТ) головного мозга: шишковидная железа и сосудистые сплетения задних рогов боковых желудочков обызвествлены, серп мозга в передней трети локально кальцинирован. КТ грудной клетки: солитарный очаг в S9 левого легкого. Пациентке поставлен диагноз: послеоперационный гипотиреоз (тиреоидэктомия в 1999 г. по поводу фолликулярного рака щитовидной железы), послеоперационный гипопаратиреоз, гиперкальциемический криз в результате передозировки препаратов кальция и витамина D. Метастазы рака в левое легкое? Не исключена паранеопластическая гиперкальциемия.

Были отменены тахистин и кальцемин, снижена доза L-T4 до 100 мкг/сут, назначена инфузия 0,9 % NaCl 500 мл в/в капельно 2 раза в день (введение жидкости осуществляли под контролем диуреза с превышением его

суточного количества на 2 л). Преднизолон вводился по 30 мг в/в 4 раза в день в течение 3 дней с последующим снижением дозы на 50 % от дозы предыдущего дня. Вводилась глюкозо-инсулино-калиевая смесь. Результаты анализа крови от 5 октября: креатинин — 146 мкмоль/л, мочевины — 23,1 ммоль/л, калий плазмы — 3,15 ммоль/л. Результаты от 6 октября: креатинин — 127 мкмоль/л, мочевины — 19,3 ммоль/л, калий — 3,59 ммоль/л. Результаты от 7 октября: кальций крови — 2,64 (2,15–2,57) ммоль/л. Результаты от 9 октября: креатинин — 112 мкмоль/л, мочевины — 10,4 ммоль/л. Состояние больной улучшилось: появился аппетит, пациентка стала активной, нормализовался уровень креатинина, АД — 125/82 мм рт. ст, частота сердечных сокращений — 57 уд/мин. Доза L-T4 вновь была увеличена до 150 мкг за 30 мин до завтрака. Продолжалось снижение дозы преднизолона. УЗИ ложа щитовидной железы от 11 октября: в проекции левой доли визуализируется ткань, напоминающая ткань щитовидной железы, размерами 30 × 7 × 13 мм (V 1,4 см³). КТ-картина области шеи от 14 октября не исключает наличия остаточной ткани в ложе левой доли щитовидной железы. Результаты анализа от 15 октября: креатинин — 98 мкмоль/л, мочевины — 6,5 ммоль/л. Результаты от 16 октября: кальций мочи — 2,63 (2,5–7,5) ммоль/ч. Суточная экскреция кальция с мочой от 14 октября — 2,63 ммоль/сут. В 20.00 назначена 1 таблетка альфадола Са. Результаты от 17 октября: креатинин — 114 мкмоль/л, мочевины — 7,0 ммоль/л, оСа — 2,69 ммоль/л. Диагноз при выписке (17 октября): послеоперационный гипотиреоз (тиреоидэктомия в 1999 г. по поводу фолликулярного рака щитовидной железы). Рецидив фолликулярного рака в ложе

щитовидной железы. Метастазы рака щитовидной железы в лимфатические узлы шеи, в S9 левого легкого. Послеоперационный гипопаратиреоз. Гиперкальциемический криз вследствие передозировки препаратами кальция и витамина D (02.10.2013). Не исключена паранеопластическая гиперкальциемия. Рекомендовано: увеличить дозу L-T4 до 200 мкг; 1 таблетка альфадола Са с последующим титрованием дозы под контролем кальция крови и мочи 1 раз в 2 нед; удаление рецидива опухоли с последующим лечением I-131.

Обсуждение

Причиной развития гиперкальциемического криза у нашей пациентки могли быть как прием дигидротаксистерола вместе с другими препаратами витамина D [1], так и постепенное развитие паранеопластической гиперкальциемии. О длительно текущем процессе гиперкальциемии говорит наличие кальциевых «метастазов» в почках, головном мозге. Нередко эндокринологом недооценивался факт гиперкальциемии, не исследовался кальций мочи. Хотя пациентка имела высокий риск развития рецидива рака, ей не было проведено лечение I-131, в динамике не проводилось сканирование с I-131, КТ или рентгенография легких.

Таким образом, для предотвращения гиперкальциемии необходимо тщательно контролировать уровень кальция в крови и моче 1 раз в 6–12 мес, следовать алгоритмам ведения таких больных с учетом риска развития рецидива рака. При любом ухудшении состояния должна проводиться проверка кальций-фосфорного обмена. Поддерживать уровень кальция крови надо на нижней границе нормы при нормокальциурии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Диагностика и лечение дифференцированного рака щитовидной железы. Национальные клинические рекомендации, принятые на XI Российском онкологическом конгрессе и IV Всероссийском тиреологическом конгрессе. Эндокринная хирургия 2008;1(2):11–6. [Diagnostics and treatment of differentiated thyroid cancer. National clinical guidelines, adopted at the 11th Russian

Cancer Congress and 4th All-Russian Thyroid Congress. Endokrinnyaya khirurgiya = Endocrine Surgery 2008;1(2):11–6. (In Russ.)].
2. Калинин А.П., Котова И.В., Бритвин Т.А. и др. Гиперкальциемический криз. Альманах клинической медицины 2014;32:101–4. [Kalinin A.P., Kotova I.V., Britvin T.A. et al. Hypercalcemic crisis. Al'manakh klinicheskoy

meditsiny = Almanac of Clinical Medicine 2014;32:101–4. (In Russ.)].

3. Pecherstorfer M., Brenner K., Zojer N. Current management strategies for hypercalcemia. Treat Endocrinol 2003;2(4):273–92.

4. Carroll M., Schade D. A Practical Approach to Hypercalcemia. Am Family Physician 2003;May:23–6.