

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ АУТОИММУННОГО ГИПОПАРАТИРЕОЗА

¹Дорошкевич И. П., ³Казак И. С., ²Мохорт Т. В., ³Пищик Е. Ф.,
³Иоцик И. Н., ³Ершова М. В.

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь

В статье приводится анализ клинического случая дифференциальной диагностики гиперкальциемии у пациентки в возрасте 67 лет с аутоиммунным гипопаратиреозом, постменопаузальным остеопорозом. Терапия аутоиммунного гипопаратиреоза требует постоянного приема препаратов кальция и витамина D с систематическим мониторингом показателей фосфорно-кальциевого обмена. Развитие гиперкальциемии в данном клиническом случае связано с выявлением множественной миеломы.

Ключевые слова: гиперкальциемия, гипопаратиреоз, множественная миелома, малотравматичные переломы.

Для цитирования: Клинический случай развития гиперкальциемии на фоне лечения аутоиммунного гипопаратиреоза / И. П. Дорошкевич, И. С. Казак, Т. В. Мохорт, Е. Ф. Пищик, И. Н. Иоцик, М. В. Ершова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2019. Т. 17, № 5. С. 602-608. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-5-602-608>

Введение

Гипокальциемия определяет основные клинические проявления гипопаратиреоза (ГПТ), состояние гиперкальциемии ассоциируется с потенциальной передозировкой препаратов кальция (Ca) и витамина D или его аналогов, используемых в терапии ГПТ. При этом бесспорно, что ГПТ – гетерогенный синдром, обусловленный нарушением синтеза, секреции паращитовидными железами (ПЩЖ) паратгормона (ПТГ) или его периферического действия, проявляющийся гипокальциемией и гиперфосфатемией, сопровождается множественными клиническими симптомами, доминирующий из которых – судорожный синдром, и лечится препаратами Ca, витамина D и его аналогами. Гомеостаз Ca обеспечивается системой взаимодействия 3 гормональных субстанций – ПТГ, витамина D (D-гормон) и кальцитонина, что посредством вовлечения регуляции скелета в процесс, абсорбцию в желудочно-кишечном тракте и образование активных форм витамина D в почках обеспечивает постоянно уровня Ca в сыворотке крови [1-7].

Считается, что ГПТ регистрируется у 0,2-0,3% (2-3:1000) населения, но в связи с наличием олигосимптомных форм истинная заболеваемость неизвестна [8]. Распространенность ГПТ в США составляет 37 чел. на 100000 населения [9], в Дании – 22 случая на 100000 чел. в год, с преобладанием послеоперационного ГПТ [10]. В Республике Беларусь на конец 2018 г. на учете состоят 4144 чел. с послеоперационным ГПТ и 337 чел. – с другими формами, включая аутоиммунный ГПТ [11].

Основные этиологические факторы ГПТ:

- Заболевания, обусловленные нарушением развития ПЩЖ (синдром Ди Джорджа, X-связанный ГПТ, изолированный аутоиммунный ГПТ, синдром Кенни-Каффи, ГПТ ассоциированный с сенсорной тугоухостью и синдромом почечной дисплазии) [12-15].

- Деструктивные изменения ПЩЖ (удаление или травматизация ПЩЖ) при хирургическом вмешательстве на щитовидной железе или других органах шеи – послеоперационный ГПТ, лучевые воздействия, инфильтративные заболевания и метастазы в ПЩЖ или шею, кровоизлияния в ПЩЖ при травмах шеи; синдром Multiple Endocrine Deficiency, Autoimmune, Candidiasis или аутоиммунный полиэндокринный синдром типа 1 [16, 17] характеризуется триадой: кандидозом слизистых оболочек и кожи, ГПТ, надпочечниковой недостаточностью, другими компонентами синдрома могут быть сахарный диабет (СД) 1 типа, гипогонадизм и другие [4, 18].

- Снижение функции ПЩЖ (аутоиммунно-доминантный синдром гипокальциемии-гиперкальциурии, мутации гена ПТГ, антителообразование к кальций-чувствительному рецептору (CaSR) [4, 19, 20].

- Другие причины ГПТ (митохондриальные заболевания; ожоги; резистентность к ПТГ (псевдогипопаратиреоз (синдром Олбрайта)), преходящий псевдогипопаратиреоз новорожденных, гипомагниемия (мальабсорбция, рвота и диарея, стеаторея, СД, острый панкреатит, алкоголизм) [4, 21, 22].

Гипопаратиреоз – один из немногих гормон-дефицитарных заболеваний, которое в настоящее время лечится не заместительной гормонотерапией, а препаратами Ca и витамина D. Терапия препаратами Ca и витамина D, назначаемая пожизненно, требует тщательного мониторинга Ca и фосфора. Мониторинг и поддержание обсуждаемых показателей на должном уровне не всегда представляется возможным, развитие сопутствующей патологии может оказывать существенное влияние на изменение показателей фосфорно-кальциевого обмена.

Гиперкальциемия – патологическое состояние, которое оказывает негативное влияние на скелет, желудочно-кишечный тракт, мышечную, сердечно-сосудистую, мочевыделительную и нервную систему [4, 23]. Причинами повышения уровня Са в крови могут быть разные формы ГПТ, паранеопластический процесс при литических метастазах в кости и миеломной болезни, иммобилизация и болезнь Педжета, сопровождающиеся активацией процессов резорбции костной ткани. Гиперкальциемия при паранеопластическом синдроме может быть следствием не только активации костной резорбции, но и результатом ПТГ-независимой экстраренальной продукции кальцитриола мононуклеарными клетками при лимфоме [23, 24]. Повышенное всасывание Са в сочетании с гипокальциемией отмечается при острой и хронической почечной недостаточности, молочнокислом синдроме [25]. Причиной может быть аутосомно-доминантное заболевание – семейная гипокальциемическая гиперкальциемия, врожденный дефицит лактазы [26]. Гранулематозные заболевания (саркоидоз, туберкулез, лепра, бериллиоз, гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз) также могут проявляться гиперкальциемией и гиперкальциурией. При саркоидозе гиперкальциемия – результат нерегулируемого превращения неактивной формы витамина D в активную, вероятно, вследствие экспрессии фермента 1 α -гидроксилазы в мононуклеарных клетках саркоидных гранулем. Повышению уровня Са в крови может также способствовать прием препаратов лития, тиазидных диуретиков и теофиллина, эстрогенов, продолжительный прием витамина D в дозе более 50000 МЕ/сут и бесконтрольный прием препаратов кальция в дозе более 2500 мг в сутки [23, 24, 27, 28].

Цель представления данного клинического случая – демонстрация сложностей диагностики выявления причины гиперкальциемии на фоне терапии аутоиммунного ГПТ.

Описание клинического случая

Пациентка Т., 67 лет, госпитализирована в эндокринологическое отделение УЗ «Гродненская областная клиническая больница» с жалобами на слабость, периодически возникающее чувство тошноты, повышение артериального давления, боли в поясничном отделе позвоночника, боли в грудной клетке при кашле.

Считает себя больной с 2005 г., когда впервые стали беспокоить парестезии, судороги в голенях, кистях рук, обморочные состояния, выраженная слабость. Семейный анамнез на предмет наличия аутоиммунных заболеваний не отягощен. В результате клинико-лабораторного обследования тогда же был установлен диагноз: «Аутоиммунный ГПТ, средней степени тяжести. Аутоиммунный тиреоидит, атрофическая форма. Первичный гипотиреоз». По поводу указанной патологии принимала левотироксин натрия в дозе 125 мкг ежедневно утром, кальцитриол 0,25 мкг 4 таблетки в сутки в 2 приема, холекальциферол/Са карбонат (66,7МЕ/166,7мг) 6 табл. в

сутки в 2 приема (данная схема терапии гипопаратиреоза использовалась с 2014 г.).

Из анамнеза выяснено, что в 2017 г. в результате падения с высоты собственного роста пациентку стали беспокоить боли в спине. После выполнения рентгенологического исследования позвоночного столба установлены компрессионные переломы 4, 5 и 6 тел грудных позвонков. Пациентка была госпитализирована в отделение травматологии, где прошла курс восстановительной терапии. В течение 2017–2018 гг. женщина еще дважды находилась на лечении в травматологическом стационаре по поводу компрессионных переломов тел позвонков, диффузного постменопаузального остеопороза, дисгормональной спондилопатии. Показатели Са общего в этот период составили 2,2–2,3 (2,0–2,6) ммоль/л). В сентябре 2018 г. по данным магнитно-резонансной томографии у пациентки зарегистрировано 9 компрессионных переломов тел позвонков: грудных 4, 5, 6, 9, 10, 11 и поясничных 2, 3, 5, что было расценено как постменопаузальный остеопороз с патологическими переломами, учитывая наличие менопаузы с 2000 г. За время болезни отмечает снижение роста на 10–11 см. В июне 2018 г. на фоне приема указанной терапии отмечается однократное повышение уровня общего Са в плазме до 2,70 ммоль/л (норма 2,0–2,55 ммоль/л), ионизированный Са не определялся. Пациентка продолжала принимать кальцитриол и холекальциферол/Са карбонат в прежних дозах. Исследование общего Са повторно выполнено в июле 2018 г., результат составил 2,52 ммоль/л, в августе – 3,21 ммоль/л.

На основании указанного выше диагностировано состояние умеренной гиперкальциемии [23], в связи с чем пациентка была госпитализирована в отделение эндокринологии для дальнейшего обследования и уточнения диагноза.

При физикальном исследовании определен рост 147 см, индекс массы тела – 28,1 кг/м², выявлены признаки кифоза (нет возможности полностью распрямиться, одновременно прислониться к стене и затылком, и спиной). Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски, геморрагических изменений и участков кожного обызвествления нет. Язык влажный. Щитовидная железа при пальпации безболезненная, смещаемая. Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание везикулярное. Хрипов нет. Тоны сердца ритмичны, приглушены, артериальное давление 130/90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 76 уд. в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Периферических отеков нет.

В стационаре пациентке уменьшена суточная доза активных метаболитов витамина D и препаратов Са на 50%, с последующей полной отменой. Назначена инфузионная терапия хлоридом натрия 0,9%, обильное питье, тиазидные диуретики, золендроновая кислота – 4 мг однократно.

При поступлении: общий Са 3,2 (2,0–2,6) ммоль/л, ионизированный Са 1,89 ммоль/л, фосфор 1,3 (0,8–1,6) ммоль/л. Выполнено дооб-

следование: общий белок 62 г/л (65-85 г/л), щелочная фосфатаза 60 ЕД/л (норма 35-117 ЕД/л), билирубин общий 12,4 (5-20,5 мкмоль/л), аспаратаминотрансфераза 12 (5-42 Ед/л), аланинаминотрансфераза 13 (5-42 Ед/л), креатинин 140 (53-115) мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 37 мл/мин/1,73 м², калий 4,6 (3,2-5,6) ммоль/л, хлориды 113 ммоль/л (95-110), натрий 146 (130-155) ммоль/л, магний 0,67 (0,8-1,0) ммоль/л, фосфор 1,3 (норма 0,8-1,6) ммоль/л, Са-фосфорное произведение – 4,81 ммоль²/л², тиреотропный гормон 2,23 (0,4-4,0) мкЕд/л, ПТГ 4,93 пг/мл (9,5-75,0), витамин D общий 27,12 нг/мл (норма более 30 нг/мл).

В общем анализе выявлена нормохромная анемия легкой степени: эритроциты $3,36 \times 10^{12}$ (норма 3,7-4,7) л, гемоглобин 97 (норма 120-150) г/л, лейкоциты $4,5 \times 10^{12}$ (норма 4-9) л, СОЭ 33 мм/ч, цветовой показатель 0,87, гематокрит 30% (норма 36-42), тромбоциты 150×10^9 (норма 150-450) л. Результаты протеинограммы без патологических изменений: альбумины 58,55% (норма 54,00-66,00%), альфа-1-глобулины 7,14% (норма 2,00-4,00%), альфа-2-глобулины 6,54 (норма 6,00-12,00)%, бета-глобулины 13,83% (норма 8,00-14,00%), гамма-глобулины 13,94% (норма 13,00-22,00)%. «М-градиент» в крови не обнаружен. В суточном анализе мочи определена гиперэкскреция кальция 8,12 (норма до 7,5) ммоль/л, суточная протеинурия 1,0 г/л, белок Бенс-Джонса не выявлен.

С целью верификации причины гиперкальциемии пациентке выполнены:

- электрокардиография (частота сердечных сокращений 69 в минуту, нормальный синусовый ритм, отклонение электрической оси сердца влево, диффузные изменения миокарда левого желудочка);

- ультразвуковое исследование (УЗИ) органов шеи (щитовидная железа неоднородная, с фиброзными узлоподобными образованиями повышенной эхогенности до 7 мм, неровными контурами, общий объем щитовидной железы 15,2 см³, область ПЩЖ без особенностей, регионарные лимфоузлы с обеих сторон единичные неизмененные, до 5 мм);

- УЗИ органов брюшной полости (печень без патологических изменений, в поджелудочной железе выявлены признаки панкреатита (поджелудочная железа имеет неровные, нечеткие контуры, эхоструктура неоднородная, повышенной эхогенности), в структуре почек обнаружены парапельвикальные кисты до 15 мм, чашечно-лоханочная система склерозирована, микролиты не обнаружены, отток мочи не нарушен);

- эзофагогастродуоденоскопия (множественные эрозии в антральном отделе желудка, недостаточность кардии, дуоденогастральный рефлюкс; цитологическое исследование слизистой желудка – атипичные клетки не обнаружены);

- цифровая рентгенография органов грудной клетки (определены переломы 5 и 7 ребер слева по среднеподмышечной линии, на фоне дисгормональной спондилопатии зафиксированы компрессионные переломы тел позвонков

на уровнях Th4-Th6; Th9-Th11, легочные поля с усиленным (за счет сосудистого компонента) рисунком, без видимых очаговых и инфильтративных теней, корни и средостение не расширены, диафрагма расположена обычно, сердце широко прилежит к диафрагме, расширено в поперечнике преимущественно за счет левых отделов, дуга аорты удлинена, уплотнена и расширена;

- остеосцинтиграфия с изотопом-технеция 99m (патологические очаги накопления фармпрепарата в 5, 7, 10 ребрах слева, телах грудных Th4-Th6, Th9-Th10 и поясничных L2, L4 позвонков);
- произведена оценка минеральной плотности костной ткани на уровне L2-L4 позвонков – T-score: -3,48, что соответствует состоянию остеопороза.

По рекомендации гематолога проведена диагностическая стерильная пункция. В миелограмме определено увеличение количества плазматических клеток – 76% (норма 0,1-1,8%) разной степени зрелости большими скоплениями, угнетен красный росток кроветворения, атипичные клетки не обнаружены. Для дальнейшего лечения пациентка переведена в отделение гематологии. Анализ моноклональных иммуноглобулинов (Ig) не показал отклонений от нормальных показателей (Ig A 0,17 (норма 0,8-4,0) г/л, Ig M 0,87 (норма 0,5-2,0) г/л, Ig G 8,56 (норма 5,0-11,2) г/л). У пациентки диагностирована множественная миелома. В результате установлен диагноз: Множественная миелома, несекретирующая форма, 3Б стадия. Выраженный остеодеструктивный синдром: компрессионные переломы тел позвонков Th4-Th6, Th9-Th10, L2, L4, ребер 5, 7, 10 (МПКТ по T-score: -3,48). Гиперкальциемия. Аутоиммунный тиреоидит, атрофическая форма. Первичный гипотиреоз. Аутоиммунный ГПТ, временно не требующий лечения на фоне гиперкальциемии.

В отделении гематологии на фоне назначенной терапии (дексаметазон 40 мг 1-4, 8-11 дни терапии, бортезомиб 1,3 мг/м² 1, 4, 8, 11 дни терапии). Пациентке были временно отменены препараты Са и уменьшена доза рокальтрола до 0,25-0,50 мкг/сутки с динамическим контролем показателей кальция в крови. Спустя 28 дней от момента старта терапии по поводу ММ возобновлен полный прием препаратов Са и витамина D, когда значения общего и ионизированного значения Са в крови достигли 1,98 и 1,1 ммоль/л.

Диагностический поиск установления причины гиперкальциемии у пациентов с аутоиммунным ГПТ прежде всего направлен на исключение передозировки препаратов Са. Однако на фоне полной отмены препаратов Са и кальцитриола (показатели Са общего и ионизированного на 2-4-6-8-й дни госпитализации (2,9-3,0-3,2-3,7 ммоль/л и 1,60-1,72-1,73-1,77 ммоль/л)), не произошло снижения значений кальциемии. Полученные лабораторные результаты свидетельствовали о стойкой гиперкальциемии, не связанной с передозировкой препаратов Са.

Гиперпаратиреоз был автоматически исключен в связи с наличием аутоиммунного ГПТ и низким уровнем ПТГ. С учетом того, что на долю

онкологических заболеваний приходится порядка 90% всех гиперкальциемий [28], диагностический поиск был направлен на выявление паранеопластического процесса. Злокачественные новообразования приводят к повышению значений Са за счет выделения различных цитокинов, сопровождающихся нормальным или сниженным значением паратиреоидного гормона. Метастатическое поражение костной ткани вызывает локальное усиление костной резорбции вследствие локальной выработки интерлейкина 1 и фактора некроза опухоли альфа, активации остеокластов паратиреоидно-подобным пептидом [28, 29]. Анализ исследований костной системы в данном случае (рентгенография органов грудной клетки, позвоночника, данные скинтиграфии костей скелета, МРТ-исследование) позволил определить множественные малотравматичные переломы и исключить метастатические поражения костной ткани.

Наличие анемии, гиперкальциемии, прогрессирующего остеопороза с множественными малотравматичными переломами (T-score:-3,48), при отсутствии гиперпротеинемии и отрицательных значениях «М-протеина» в крови и моче не дают возможности исключить наличие гемобластоза. Обнаружение в стерильном пунктате 76% плазматических клеток позволило подтвердить диагноз множественной миеломы (ММ).

ММ, или болезнь Рустицкого-Калера, является одним из самых распространенных заболеваний крови и составляет более 10% среди всех гемобластозов [30]. Миеломные клетки быстро кумулируются в костном мозге, разрушают здоровые ткани и приводят к развитию остеопороза с частым переломам костей скелета. В 1-5% случаев встречается вариант несекретирующей ММ, который впервые описан Н. Serge и соавт. более 55 лет назад [31, 32]. Для этой формы ММ характерно отсутствие патологической секреции моноклональных Ig и/или их легких цепей при определении методом стандартного иммунохимического исследования белков сыворотки крови и мочи с иммунофиксацией, в отличие от классической ММ. В 20% случаев несекретирующей ММ опухоль не продуцирует легкие цепи и «М-протеина» из-за выраженной атипии опухолевых клеток [32, 33, 34].

В представленном клиническом случае дифференцирована именно несекретирующая форма

ММ, которая подтверждается нормальными значениями свободных легких цепей Ig. Трудности диагностики несекретирующей формы ММ, особенно на начальных этапах болезни, приводят к увеличению времени от момента появления клинических симптомов до установления диагноза и могут растянуться до нескольких месяцев или даже лет [32], что имело место в данном случае. Развитие ММ на фоне уже имеющейся патологии фосфорно-кальциевого обмена (гипопаратиреоз, постменопаузальный остеопороз), приема препаратов кальция и витамина Д значительно затрудняют диагностику ММ.

Наблюдение пациентов с ГПТ должно быть направлено не только на купирование симптомов гипокальциемии, но и на поддержание баланса между оптимальной концентрацией Са в сыворотке крови и нормокальциурией [3]. Согласно указанным рекомендациям, цели терапии следующие: уменьшение симптомов гипокальциемии, поддержание сывороточного уровня общего Са на нижней границе и сывороточного фосфора на верхней границе референсного интервала, минимализация развития гиперкальциурии, поддержание Са-фосфорного произведения ниже $4,4 \text{ ммоль}^2/\text{л}^2$, предотвращение развития эктопической кальцификации.

Ведение пациентки, вероятно, в течение длительного времени осуществлялось в соответствии с Национальными протоколами, однако при анализе амбулаторной карты отмечались повышения значений Са общего несколько выше верхнего референсного интервала с осени 2017 г. с параллельным появлением переломов тел позвонков, что, вероятно, свидетельствовало о первых клинических проявлениях ММ.

Выводы

Наличие аутоиммунного ГПТ маскировало течение гематологического заболевания – несекретирующей формы ММ, что затрудняло своевременное установление диагноза и выбор метода лечения. При своевременной диагностике ММ и синхронном лечении аутоиммунного ГПТ отмечено улучшение состояния пациентки и качества жизни, что может привести к оптимизации прогноза. При ведении пациентов с гипопаратиреозом необходимо внимательно следить за показателями кальциево-фосфорного обмена, демонстрирующими адекватность лечебной тактики.

Литература

1. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research / J. P. Bilezikian [et al.] // *J Bone Miner. Res.* – 2011. – Vol. 26. – P. 2317-2337. – doi: 10.1002/jbmr.483.
2. Shoback, D. Clinical practice. Hypoparathyroidism / *D. Shoback* // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 391-403. – doi: 10.1056/NEJMcpr0803050.
3. European Society of endocrinology clinical guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults / J. Bollerslev [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 173, № 2. – P. 1-20. – doi: 10.1530/EJE-15-0628.
4. Мокрышева, Н. Г. Гипопаратиреоз: этиология, клиническая картина, современные методы диагностики и лечения / Н. Г. Мокрышева, А. К. Еремкина, Е. В. Ковалева // *Альманах клинической медицины.* – 2016. – Т. 44, № 4. – С. 477-492. – doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-477-492.
5. Гребенникова, Т. А. Гипопаратиреоз: современное представление о заболевании и новые методы лечения / Т. А. Гребенникова, Ж. Е. Белая, Г. А. Мельниченко // *Эндокринная хирургия.* – 2017. – Т. 11, № 2. – С. 70-80. – doi: 10.14341/serg2017270-80.
6. Clarke, B. L. Epidemiology and complication of hypoparathyroidism / B. L. Clarke // *Endocrinol. Metab. Clin.*

- North. Am. – 2018. – Vol. 14, № 4. – P. 771-782. – doi: 10.1016/j.ecl.2018.07.004.
7. Hypoparathyroidism / M. Mannstadt [et al.] // *Nat. Rev. Primers*. – 2017. – Vol. 31, № 3. – P. 17055. – doi: 10.1038/nrdp.2017.55.
 8. Epidemiology and health-related quality of life in hypoparathyroidism in Norway / M. C. Astor [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2016. – Vol. 101, № 8. – P. 3045-3053. – doi: 10.1210/jc.2016-1477.
 9. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database / J. Powers [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2013. – Vol. 28, № 12. – P. 2570-2576. – doi: 10.1002/jbmr.2004.
 10. The epidemiology of nonsurgical hypoparathyroidism in Denmark: a nationwide case finding study / L. Underbjerg [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2015. – Vol. 30, № 9. – P. 1738-1744. – doi: 10.1002/jbmr.2501.
 11. Основная эндокринная патология. Относительные показатели // Сравнительная характеристика деятельности эндокринологической службы Республики Беларусь за 2018 : статистический справочник / Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения. – Минск, 2018. – Гл. 4. – С. 136.
 12. Goldmuntz, E. Di George syndrome: new insights / E. Goldmuntz // *Clin. Perinatol.* – 2005. – Vol. 32, № 4. – P. 963-978. – doi: 10.1016/j.clp.2005.09.006.
 13. Thakker, R. V. Genetic developments in hypoparathyroidism / R. V. Thakker // *Lancet.* – 2001. – № 57 (9261). – P. 974-976. – doi: 10.1016/S0140-6736(00)04254-9.
 14. A new syndrome of congenital hypoparathyroidism, severe growth failure, and dysmorphic features / S. A. Sanjad [et al.] // *Arch. Dis. Child.* – 1991. – Vol. 66, № 2. – P. 193-196. – doi: 10.1136/adc.66.2.193.
 15. Maceluch, J. A. The clinical diagnosis and molecular genetics of kearns-sayre syndrome: a complex mitochondrial encephalomyopathy / J. A. Maceluch, M. Niedziela // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* – 2006-2007. – Vol. 4, № 2. – P. 117-137.
 16. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database / J. Powers [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2013. – Vol. 28, № 12. – P. 2570-2576. – doi: 10.1002/jbmr.2004.
 17. Eisenbarth, G. S. Autoimmune polyendocrine syndromes / G. S. Eisenbarth, P. A. Gottlieb // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350, № 20. – P. 2068-2079. – doi: 10.1056/NEJMr030158.
 18. Диагностика и лечение аутоиммунного полигландулярного синдрома у взрослых / А. А. Ларина [и др.] // *Клиническая медицина.* – 2012. – № 8. – С. 64-66.
 19. Association between activating mutations of calcium-sensing receptor and Bartter's syndrome / S. Watanabe [et al.] // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360, № 9334. – P. 692-469. – doi: 10.1016/S0140-6736(02)09842-2.
 20. Functional characterization of a calcium-sensing receptor mutation in severe autosomal dominant hypocalcemia with a Bartter-like syndrome / R. Vargas-Poussou [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – Vol. 13, № 9. – P. 2259-2266. – doi: 10.1097/01.ASN.0000025781.16723.68.
 21. Mantovani, G. Clinical review: Pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment / G. Mantovani // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96, № 10. – P. 3020-3030. – doi: 10.1210/jc.2011-1048.
 22. Mantovani, G. GNAS epigenetic defects and pseudohypoparathyroidism: time for a new classification? / G. Mantovani, F. M. Elli, A. Spada // *Horm. Metab. Res.* – 2012. – Vol. 44, № 10. – P. 716-723. – doi: 10.1055/s-0032-1314842.
 23. Эндокринология : нац. рук. / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 752 с.
 24. Shane, E. Hypercalcemia: pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis, and management / E. Shane, D. Irani // *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism* / ed.: M. J. Favus [et al.]. – 6th ed. – Washington : American Society for Bone and Mineral Research, 2006. – Ch. 26. – P. 176-243.
 25. Rosner, M. H. Onco-nephrology: the pathophysiology and treatment of malignancy-associated hypercalcemia / M. H. Rosner, A. C. Dalkin // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2012. – № 7. – P. 1722-1729. – doi: 10.2215/CJN.02470312.
 26. Discriminative power of three indices of renal calcium excretion for the distinction between familial hypocalcemic hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism: a follow-up study on methods / S. E. Christensen [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 2008. – № 69. – P. 713-720. – doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03259.
 27. Эндокринология. Фармакотерапия без ошибок / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко, М. И. Шестаковой. – Москва : Е-нота, 2018. – С. 194.
 28. Мельниченко, Г. А. Эндокринология: типичные ошибки практического врача / Г. А. Мельниченко, О. В. Удовиченко, А. Е. Шведова. – 3-е изд. – Москва : Практическая медицина, 2014. – С. 78.
 29. Endocrine emergencies / M. Savage [et al.] // *Postgrad. Med. J.* – 2004. – Vol. 80. – P. 506-515.
 30. Клинический случай редкого сочетания множественной миеломы и миелопролиферативного заболевания / М. А. Михалев [и др.] // *Современные проблемы науки и образования.* – 2016. – № 5. – С. 79-87.
 31. Non secretory multiple myeloma with extensive extramedullary plasmacytoma: a diagnostic dilemma / S. F. Low [et al.] // *Iran J. Radiol.* – 2015. – Vol. 12, № 3. – P. 11760. – doi: 10.5812/iranjradiol.11760v2.
 32. Мостовой, В. П. Проблемы диагностики и лечения несекретирующей формы множественной миеломы / В. П. Мостовой, Р. К. Ильясов, Ю. В. Муравская // *Крымский терапевтический журнал.* – 2013. – № 2. – С. 203-2016.
 33. Кемайкин, В. М. “Несекретирующая” множественная миелома. Часть 1 / В. М. Кемайкин // *Астана медициналык журналы.* – 2011. – Т. 68, № 6. – С. 22-25.
 34. “Несекретирующая” множественная миелома / В. В. Рыжко [и др.] // *Клиническая онкогематология.* – 2010. – Т. 3, № 3. – С. 270-277.

References

1. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr, Brandi ML, Clarke BL, Shoback D, Juppner H, Amour PD, Fox J, Rejnmark L, Mosekilde L, Rubin MR, Dempster D, Gafni R, Collins MT, Sliney J, Sanders J. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J. Bone Miner. Res.* 2011;26:2317-2337. doi: 10.1002/jbmr.483.
2. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N. Engl. J. Med.* 2008;359:391-403. doi: 10.1056/NEJMc0803050.
3. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, Dekkers OM. European Society of endocrinology clinical guideline: Treatment of

- chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(2):1-20. doi: 10.1530/EJE-15-0628.
4. Mokrysheva NG, Eremkina AK, Kovaleva EV. Gipoparatiroz: jetiologija, kliničeskaja kartina, sovremennye metody diagnostiki i lečenija [Hypoparathyroidism: etiology, clinical manifestation, current diagnostics and treatment]. *Almanah kliničeskoj mediciny* [Almanach of Clinical Medicine]. 2016;44(4):477-492. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-477-492. (Russian).
 5. Grebennikova TA, Belaja ZhE, Melnichenko GA. Gipoparatiroz: sovremennoe predstavlenie o zabolevanii i novye metody lečenija [Hypoparathyroidism: disease update and new methods of treatment]. *Jendokrinnaja hirurgija* [Endocrine Surgery]. 2017;11(2):70-80. doi: 10.14341/serg2017270-80. (Russian).
 6. Clarke BL. Epidemiology and complication of hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab. Clin. North. Am.* 2018;14(4):771-782. doi: 10.1016/j.ecl.2018.07.004.
 7. Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker RV, Hannan FM, Clarke BL, Rejnmark L, Mitchell DM, Vokes TJ, Winer KK, Shoback DM. Hypoparathyroidism. *Nat. Rev. Primers.* 2017;31(3):17055. doi: 10.1038/nrdp.2017.55.
 8. Astor MC, Lovas K, Debowska A, Eriksen EF, Evang JA, Fossum C, Fougner KJ, Holte SE, Lima K, Moe RB, Myhre AG, Kemp EH, Nedrebo BG, Svartberg J, Husebye ES. Epidemiology and health-related quality of life in hypoparathyroidism in Norway. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;101(8):3045-3053. doi: 10.1210/jc.2016-1477.
 9. Powers J, Joy K, Ruscio A, Lagast H. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. *J. Bone Miner. Res.* 2013;28(12):2570-2576. doi: 10.1002/jbmr.2004.
 10. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The epidemiology of nonsurgical hypoparathyroidism in Denmark: a nationwide case finding study. *J. Bone Miner. Res.* 2015;30(9):1738-1744. doi: 10.1002/jbmr.2501.
 11. Osnovnaja jendokrinnaja patologija. Otnositelnye pokazateli. In: Respublikanskij centr medicinskoj rehabilitacii i balneolečenija. *Sravnitel'naja harakteristika dejatel'nosti jendokrinologičeskoj sluzhby Respubliki Belarus za 2018* : statističeskij spravocnik [Comparative characteristics of the activities of the endocrinological service of the Republic of Belarus for 2018: statistical reference book]. Minsk; 2018. Ch. 4; p. 136. (Russian).
 12. Goldmuntz E. Di George syndrome: new insights. *Clin. Perinatol.* 2005;32(4):963-978. doi: 10.1016/j.clp.2005.09.006.
 13. Thakker RV. Genetic developments in hypoparathyroidism. *Lancet.* 2001;357(9261):974-976. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04254-9.
 14. Sanjad SA, Sakati NA, Abu-Osba YK, Kaddoura R, Milner RD. A new syndrome of congenital hypoparathyroidism, severe growth failure, and dysmorphic features. *Arch. Dis. Child.* 1991;66(2):193-196. doi: 10.1136/adc.66.2.193.
 15. Maceluch JA, Niedziela M. The clinical diagnosis and molecular genetics of kearns-sayre syndrome: a complex mitochondrial encephalomyopathy. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2006-2007;4(2):117-137.
 16. Powers J, Joy K, Ruscio A, Lagast H. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. *J. Bone Miner. Res.* 2013;28(12):2570-2576. doi: 10.1002/jbmr.2004.
 17. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2004;350(20):2068-2079. doi: 10.1056/NEJMra030158.
 18. Larina AA, Shapovaljanc OS, Mazurina NV, Troshina EA. Diagnostika i lečenje autoimmunnogo poliglanduljarnogo sindroma u vzroslyh [Diagnostics and treatment of autoimmune polyglandular syndrome of adults]. *Kliničeskaja medicina* [Clinical Medicine]. 2012;8:64-66. (Russian).
 19. Watanabe S, Fukumoto S, Chang H, Takeuchi Y, Hasegawa Y, Okazaki R, Chikatsu N, Fujita T. Association between activating mutations of calcium-sensing receptor and Bartter's syndrome. *Lancet.* 2002;360(9334):692-694. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09842-2.
 20. Vargas-Poussou R, Huang C, Hulin P, Houillier P, Jeunemaître X, Paillard M, Planelles G, Déchaux M, Miller RT, Antignac C. Functional characterization of a calcium-sensing receptor mutation in severe autosomal dominant hypocalcemia with a Bartter-like syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002;13(9):2259-2266. doi: 10.1097/01.ASN.0000025781.16723.68.
 21. Mantovani G. Clinical review: Pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96(10):3020-3030. doi: 10.1210/jc.2011-1048.
 22. Mantovani G, Elli FM, Spada A. GNAS epigenetic defects and pseudohypoparathyroidism: time for a new classification? *Horm. Metab. Res.* 2012;44(10):716-723. doi: 10.1055/s-0032-1314842.
 23. Dedov II, Melnichenko GA, editors. Jendokrinologija: nacionalnoe rukovodstvo [Endocrinology: national leadership]. Moskva: GEOTAR-Media; 2016. 752 p. (Russian).
 24. Shane E, Irani D. Hypercalcemia: pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis, and management. In: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* 6st ed. Washington DC: Am. Soc. for Bone and Miner. Res., 2006. Ch. 26; p. 176-180.
 25. 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.
 26. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, Heickendorff L, Brixen K, Mosekilde L. Discriminative power of three indices of renal calcium excretion for the distinction between familial hypocalciuric hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism: a follow-up study on methods. *Clin. Endocrinol.* 2008;69:713-720. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03259.
 27. Dedov II, Melnichenko GA, Shestakova MI, editors. Jendokrinologija. Farmakoterapija bez oshibok [Endocrinology. Pharmacotherapy without errors]. Moskva: E-noto; 2018. p. 194. (Russian).
 28. Melnichenko GA, Udovichenko OV, Shvedova AE. Jendokrinologija: tipičnye oshibki praktičeskogo vracha [Endocrinology: typical mistakes of the practitioner]. Moskva: Praktičeskaja medicina; 2014. p. 78. (Russian).
 29. Savage M, Mah P, Wellman A, Newell-Price J. Endocrine emergencies. *Postgrad. Med. J.* 2004;80:506-515.
 30. Mihalev MA, Kuznecova EJu, Syrcva EB, Sokolova-Popova TA. Kliničeskij slučaj redkogo sochetanija mnozhestvennoj mielomy i mieloproliferativnogo zabolevnija [Clinical case of a rare combination of multiple myeloma and myeloproliferative disease]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija* [Modern problems of science and education]. 2016;5:79-87. (Russian).
 31. Low SF, Mohd Tap NH, Kew TY, Ngiu CS, Sridharan R. Non secretory multiple myeloma with extensive extramedullary plasmacytoma: a diagnostic dilemma. *Iran. J. Radiol.* 2015;12(3):11760. doi: 10.5812/iranjradiol.11760v2.

32. Mostovoj VP, Iljasov RK, Muravskaja JuV. Problemy diagnostiki i lechenija nesekretirujushhej formy mnozhestvennoj mielomy [Problem diagnosis and treatment of non-secretory multiple myeloma form]. *Krimskij terapevtichnij zhurnal* [Crim therapeutic journal]. 2013;2:203-2016. (Russian).
33. Kemajkin VM. "Nesekretirujushhaja" mnozhestvennaja myeloma. Ch. 1 ["Non-secretive" multiple myeloma. Ch. 1]. *Astana medicinalnykh zhurnaly* [Astana Medical Journal]. 2011;68(6):22-25. (Russian).
34. Ryzhko VV, Kolodzinskij AA, Varlamova EJu, Sataeva MS, Kaplanskaja IB, Nakastoev IM, Paraskevova OV. "Nesekretirujushhaja" mnozhestvennaja myeloma ["Non-secretive" multiple myeloma]. *Klinicheskaja onkogematologija* [Clinical Oncohematology]. 2010;3(3):270-277. (Russian).

CLINICAL CASE OF HYPERCALCEMIA DURING THE TREATMENT OF AUTOIMMUNE HYPOPARATHYROIDISM

¹Darashkevich I. P., ³Kazak I. S., ²Mokhort T. V., ³Pishchik E. F., ³Yoshchik I. N.,
³Ershova M. V.

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³Grodno University Clinic, Grodno, Belarus

In the article, we give an example of clinical observation and differential diagnosis of hypocalcaemia of a 67-year old woman with autoimmune hypoparathyroidism, postmenopausal osteoporosis. Autoimmune hypoparathyroidism therapy requires constant medication of calcium and vitamin D with the systematic monitoring of indicators of calcium and phosphorus metabolism. The development of hypercalcemia in this clinical case is associated with the detection of multiple myeloma.

Keywords: hypercalcemia, hypoparathyroidism, multiple myeloma, low-impact fractures.

For citation: Darashkevich IP, Kazak IS, Mokhort TV, Pishchik EF, Yoshchik IN, Ershova MV. Clinical case of hypercalcemia during the treatment of autoimmune hypoparathyroidism. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2019;17(5):602-608. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-5-602-608>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Conformity with the principles of ethics. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Об авторах / About the authors

*Дорошкевич Инна Петровна / Darashkevich Ina, e-mail: inchi@tut.by, ORCID: 0000-0002-9499-8013

Мохорт Татьяна Вячеславовна / Mokhort Tatyana, e-mail: tat_mokh@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5040-3460

Казак Инна Степановна / Kazak Inna, e-mail: inkazak123@gmail.ru

Пищик Екатерина Федоровна / Pyschik Ekaterina, e-mail: pef81@mail.ru

Иошик Илья Николаевич / Ioshik Ilya, e-mail: kolik1044@mail.ru

Ершова Марина Владимировна / Ershova Marina, e-mail: Marusya-sofi@rambler.ru

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 10.05.2019

Принята к публикации / Accepted for publication: 19.09.2019