

Тяжелая гипокальциемия – проблема раннего послеоперационного периода после паратиреоидэктомии по поводу вторичного гиперпаратиреоза у диализных больных

Е.В. Паршина¹, П.Н. Кислый¹, К.Ю. Новокшенов², А.Д. Толкач¹, Р.А. Черников², Ю.В. Карелина²

¹ Отделение нефрологии и диализа, Санкт-Петербургский государственный университет, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, 198103, Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, 154, Российская Федерация

² Отделение эндокринной хирургии, Санкт-Петербургский государственный университет, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, 198103, Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, 154, Российская Федерация

Для цитирования: Паршина Е.В., Кислый П.Н., Новокшенов К.Ю. и соавт. Тяжелая гипокальциемия – проблема раннего послеоперационного периода после паратиреоидэктомии по поводу вторичного гиперпаратиреоза у диализных больных. Нефрология и диализ. 2021; 23(3):390-400. doi: 10.28996/2618-9801-2021-3-390-400

Severe hypocalcemia – a problem of an early postoperative period after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in dialysis-dependent patients

E.V. Parshina¹, P.N. Kislyy¹, K.Yu. Novokshonov², A.D. Tolkach¹, R.A. Chernikov², Yu.V. Karelina²

¹ Department of nephrology and dialysis, Saint Petersburg State University Hospital, 154 Fontanka emb., Saint-Petersburg, 198103, Russian Federation

² Department of endocrine surgery, 154 Fontanka emb., Saint-Petersburg, 198103, Russian Federation

For citation: Parshina E.V., Kislyy P.N., Novokshonov K.Yu. et al. Severe hypocalcemia – a problem of an early postoperative period after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in dialysis-dependent patients. Nephrology and Dialysis. 2021; 23(3):390-400. doi: 10.28996/2618-9801-2021-3-390-400

Ключевые слова: гипокальциемия, синдром «голодной кости», диализ, вторичный гиперпаратиреоз, паратиреоидэктомия, паратиреоидный гормон, кальций, щелочная фосфатаза

Резюме

Цель: провести анализ факторов риска развития тяжелой гипокальциемии после паратиреоидэктомии (ПТЭ) по поводу вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) у пациентов, получающих заместительную почечную терапию диализом.

Материалы и методы: в ретроспективное когортное исследование включено 318 пациентов, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом или перитонеальным диализом, которым была выполнена успешная субтотальная или тотальная ПТЭ с аутотрансплантацией ткани околотитовидной железы (ОЩЖ) по поводу тяжелого ВГПТ. Тяжелая гипокальциемия определялась нами как уровень ионизированного кальция крови менее 0,9 ммоль/л на 2-ой послеоперационный день.

Результаты: частота развития тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде в нашей выборке составила 66% (210 из 318).

Адрес для переписки: Паршина Екатерина Викторовна
e-mail: pannt@yandex.ru

Corresponding author: Dr. Ekaterina V. Parshina
e-mail: pannt@yandex.ru

При проведении однофакторного анализа было установлено, что пациенты, демонстрировавшие развитие тяжелой послеоперационной гипокальциемии, были существенно моложе по сравнению с теми, кто имел компенсированный уровень кальция крови (44 [37; 54] против 52 [43; 59] лет, $p < 0,0001$), имели более высокий предоперационный уровень ПТГ (134 [99,6; 185] против 89 [67,5; 114] пмоль/л, $p < 0,0001$), щелочной фосфатазы (380,6 [191; 681] против 130 [96; 175] Ед/л, соответственно, $p < 0,0001$), меньшие значения общего ($2,46 \pm 0,22$ против $2,57 \pm 0,21$ ммоль/л, $p < 0,0001$) и ионизированного кальция крови (1,2 [1,11; 1,28] против 1,28 [1,21; 1,36] ммоль/л, $p < 0,0001$), большие различия ПТГ до/после операции (126 [90,6; 175] против 81,1 [60; 105,1], $p < 0,0001$).

В многофакторном анализе единственным независимым предиктором развития тяжелой гипокальциемии была щелочная фосфатаза (OR 3,8 [1,7; 8,2] на каждые 100 Ед/л, $p = 0,001$). Пол, диализный стаж, модальность ЗПТ и тип выполненного оперативного вмешательства не были связаны с риском тяжелой гипокальциемии ($p = 0,55, 0,21, 0,27$ и $0,81$, соответственно). Во вложенной модели, не включающей ЩФ, значимыми факторами риска оказались: предоперационный уровень ПТГ (OR 1,03 [1,02; 1,032] на каждый пмоль/л, $p < 0,001$), разность ПТГ до/после операции (OR 1,03 [1,02; 1,034] на каждый пмоль/л, $p < 0,001$), возраст пациентов (OR 0,96 [0,94; 0,99] на каждый год, $p = 0,003$), исходный уровень общего кальция крови (OR 0,2 [0,05; 0,78] на каждый ммоль/л, $p = 0,021$). Пациенты с тяжелой гипокальциемией дольше находились в стационаре ($p = 0,0016$).

Выводы: предоперационный уровень ЩФ явился наиболее важным предиктором развития тяжелой послеоперационной гипокальциемии у пациентов с ПТЭ по поводу вторичного гиперпаратиреоза. Помимо ЩФ важными факторами риска развития тяжелой гипокальциемии могут быть: молодой возраст, низкий исходный уровень общего кальция, высокий уровень ПТГ до операции.

Abstract

Aim: to investigate the risk factors for severe hypocalcemia (SH) after parathyroidectomy (PTx) in dialysis-treated CKD stage 5D patients with secondary hyperparathyroidism.

Materials and methods: we performed a retrospective cohort study included 318 severe SHPT dialysis-dependent patients who underwent successful subtotal or total PTx with autotransplantation of parathyroid tissue. Severe postoperative hypocalcemia was defined as an ionized serum calcium level less than 0.9 mmol/l on a day 2 after surgery.

Results: The incidence of early postoperative SH in our cohort was 66% (210 from 318). Univariate analysis showed that SH patients in comparison with non-SH group were significantly younger (44 [37; 54] vs 52 [43; 59] years, $p < 0,0001$), had higher baseline PTH (134 [99.6; 185] vs 89 [67.5; 114] pmol/l, $p < 0,0001$) and alkaline phosphatase (AP) levels (380.6 [191; 681] vs 130 [96; 175] IU/l, $p < 0,0001$), lower baseline serum total calcium (Ca) level (2.46 ± 0.22 vs 2.57 ± 0.21 mmol/l, $p < 0,0001$) and ionized Ca (1.2 [1.11; 1.28] vs 1.28 [1.21; 1.36] mmol/l, $p < 0,0001$), higher Δ PTH before/after surgery (126 [90.6; 175] vs 81.1 [60; 105.1], $p < 0,0001$).

The multivariate logistic regression revealed AP level as the only independent risk factor of severe hypocalcemia development after PTx (OR 3.8 [1.7; 8.2] per each 100 IU/l, $p = 0,001$). Sex, dialysis vintage, RRT modality (hemodialysis or peritoneal dialysis) and type of surgery were not associated with risk of SH ($p = 0,55, 0,21, 0,27$ and $0,81$, respectively). In nested models excluding AP significant factors of postoperative SH were preoperative PTH (OR 1.03 [1.02; 1.032] per each pmol/l, $p < 0,001$), Δ PTH before/after surgery (OR 1.03 [1.02; 1.034] per each pmol/l, $p < 0,001$), age (OR 0.96 [0.94; 0.99] per a year, $p = 0,003$), baseline total serum Ca (OR 0.2 [0.05; 0.78] per each mmol/l, $p = 0,021$). The length of hospital stay was significantly longer in SH patients ($p = 0,0016$).

Conclusions: the preoperative AP level was the most important predictor of the development of severe postoperative hypocalcemia in patients after PTx due to secondary hyperparathyroidism. In addition, important risk factors may include young age, low baseline total calcium levels, high PTH levels before surgery.

Key words: hypocalcemia, hungry bone syndrome, dialysis, secondary hyperparathyroidism, parathyroidectomy, parathyroid hormone, calcium, alkaline phosphatase

Введение

Паратиреоидэктомия (ПТЭ) остается единственным вариантом лечения для пациентов с ХБП С5D и вторичным гиперпаратиреозом (ВГПТ), рефрактерным к медикаментозной терапии. Несмотря на разнообразные доступные на сегодняшний

день варианты лекарственной терапии, потребность в ПТЭ сохраняется стабильной на уровне 4,9 на 1000 пациентов на заместительной почечной терапии в год на протяжении последних лет [1]. Выполнение успешной ПТЭ значительно снижает риск общей и сердечно-сосудистой смертности, переломов, помогает контролировать симптомы ВГПТ,

повышая таким образом качество жизни пациентов на диализе [2]. Однако ранний послеоперационный период после ПТЭ зачастую осложняется развитием синдрома «голодной кости» (hungry bone syndrome), выражающегося в значительном снижении уровня общего и ионизированного кальция крови. Характерными симптомами гипокальциемии являются онемение, покалывания кожи кистей и стоп, зоны вокруг рта, в более тяжелых случаях – затруднение дыхания, тонические судороги вплоть до развития тетании, нарушения ритма сердца. В немногих существующих исследованиях, изучающих факторы риска развития тяжелой послеоперационной гипокальциемии, зачастую продемонстрированы противоречивые результаты, полученные на небольших выборках пациентов. Вместе с тем необходимость прогнозирования этого осложнения является насущной в повседневной практике – ежегодно на базе отделения эндокринной хирургии Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ проводится до 350 оперативных вмешательств по поводу ВГПТ у диализных больных.

Цель исследования

Выявить факторы риска развития тяжелой гиперкальциемии после ПТЭ по поводу ВГПТ.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование были включены 318 пациентов, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом или перитонеальным диализом, которым была выполнена успешная ПТЭ по поводу тяжелого ВГПТ в период с 2011 по 2017 г. Показания к выполнению ПТЭ были определены в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению минеральных и костных нарушений при ХБП [3].

Средний возраст прооперированных больных составил 47 лет [Q₁-Q₃: 38; 55]. Соотношение мужчин и женщин было примерно одинаковым (46,5% и 53,5%, соответственно). Медиана продолжительности заместительной почечной терапии диализом, без учета времени на трансплантации, составила 89 месяцев [Q₁-Q₃: 50; 134]. Преобладали пациенты, получающие заместительную почечную терапию гемодиализом – 96,2%, перитонеальный диализ получали 12 пациентов в нашей выборке. Средние предоперационные значения ПТГ составили 115 пмоль/л [Q₁-Q₃: 86,9; 163], общего кальция – 2,49±0,22 ммоль/л, ионизированного кальция – 1,23 ммоль/л [Q₁-Q₃: 1,14; 1,3], неорганических фосфатов сыворотки – 2,01 ммоль/л [Q₁-Q₃: 1,65; 2,34]. В среднем пациенты проводили в стационаре 8 дней [Q₁-Q₃: 6; 11].

Предоперационное обследование пациентов включало определение уровней ПТГ, общего и ионизированного кальция сыворотки, фосфатов сыво-

ротки. Уровень щелочной фосфатазы был определен у 145 пациентов (41,4%).

Всем пациентам, включенным в исследование, была проведена субтотальная (сПТЭ, *n*=99) или тотальная паратиреоидэктомия (тПТЭ+АТ, *n*=219) с аутотрансплантацией части наименее измененной ОЩЖ в плечелучевую мышцу контралатеральной по отношению к сосудистому доступу руки. В трех случаях для удаления загрудинно расположенной ОЩЖ паратиреоидэктомия выполнялась из торакоскопического доступа. Критерием успешно выполненной ПТЭ служило интраоперационное снижение ПТГ более чем на 50% через 10-15 мин после полного удаления гиперфункционирующей ткани ОЩЖ, а также снижение не менее, чем на 50% от исходного уровня на первый послеоперационный день. Во всех случаях выполнялась криоконсервация фрагментов наименее измененной ОЩЖ.

Лабораторное обследование в послеоперационном периоде включало обязательное определение ПТГ, ионизированного кальция сыворотки крови ежедневно в 1-4 сутки после операции. У части пациентов определялся также уровень общего кальция после операции. Для расчета разности ПТГ до операции и после бралось минимальное значение ПТГ на 1-2 сутки после ПТЭ. Степень относительного снижения ПТГ рассчитывали, как разность значений ПТГ до и после операции по отношению к исходному уровню (в %). Назначение препаратов активной формы витамина Д и кальция в послеоперационном периоде проводилось в соответствии с локальным протоколом (альфакальцидол 2 мкг/сут, элементарный кальций – elementary calcium – 4 г/сут перорально) и определялось динамикой уровня ионизированного кальция крови, при возникновении клинических признаков гипокальциемии дополнительно болюсно вводили 20-40 мл 10% раствора кальция глюконата.

Тяжелая гипокальциемия определялась нами как уровень ионизированного кальция крови менее 0,9 ммоль/л на 2 послеоперационный день.

Для оценки количественных показателей на предмет соответствия нормальному распределению использовался критерий Шапиро-Уилка (модификация Ройстона). Поскольку распределение почти всех количественных признаков отличалось от нормального, в качестве мер центральной тенденции и изменчивости использовали медиану (Me), нижний и верхний квартили (Q₁-Q₃). При описании значений общего кальция сыворотки использовали среднее и стандартное отклонение (M±SD). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

В качестве количественной меры эффекта оценки связи качественных признаков (фактора риска) и исхода использовались показатели относительного риска (RR) и отношения шансов (OR) с расчетом границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод – расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Рассчитывали коэффициент корреляции ρ , его 95% доверительный интервал и p -значение. Значения коэффициента корреляции ρ интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока. Скрининговую информативность количественных показателей проводили при помощи ROC анализа. В качестве количественной оценки качества классификатора использовали площадь под ROC кривой (AUC ROC), для которой рассчитывали 95% ДИ. В качестве оптимального порогового значения количественных признаков, обеспечивающих наилучшую дискриминационную способность, выбирали значение с максимальным индексом Юдена (Youden's J statistic). Для этой точки рассчитывали чувствительность и специфичность, в качестве меры сопряженности – RR и OR, 95% доверительные интервалы для них.

Многофакторный анализ факторов риска развития тяжелой гипокальциемии проводили при помощи бинарной логистической регрессии. Все предикторы включались в модель принудительно. Приводили оценку OR (экспоненту регрессионных коэффициентов), ее 95% ДИ и p -значение. При диагностике модели оценивали стандартизированные остатки и проводили тест на наличие значимой мультиколлинеарности с использованием фактора инфляции дисперсии (variance inflation factor). Статистическая значимость полученной модели определялась с помощью критерия χ^2 . Качество модели (соответствие фактическим данным) оценивали при помощи критерия согласия Хосмера-Лемешова (Hosmer-Lemeshow). Долю объясненной дисперсии зависимой переменной определяли на основе значения псевдо- R^2 Найджелкерка (R_N^2).

Статистический анализ проводили с использованием программы GraphPad Prism v.9.0.0 и IBM SPSS Statistics v.23 (разработчик – IBM Corporation). Оценивался двусторонний уровень значимости. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты

Паратиреоидэктомия приводила к выраженному снижению уровня ПТГ с 115 [Q₁; Q₃: 87,8; 163] пмоль/л до 4 [Q₁; Q₃: 1,9; 10,5] пмоль/л ($p < 0,0001$), а также уровня ионизированного кальция крови с 1,23 [Q₁-Q₃: 1,14; 1,3] ммоль/л до 0,82 [Q₁-Q₃: 0,68; 0,95] ммоль/л ($p < 0,0001$) – рис. 1. Параллельно снижался и уровень фосфатов сыворотки: с 2,01 [Q₁-Q₃: 1,65; 2,34] ммоль/л до 1,64 [Q₁-Q₃: 1,33; 1,99] ммоль/л в первый послеоперационный день ($p < 0,0001$).

Частота развития тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде в нашей выборке составила 66% (210 из 318). Основные демографические и лабораторные характеристики групп пациентов, имевших и не имевших тяжелую послеоперационную гипокальциемию, представлены в таблице 1.

В целом, пациенты, демонстрировавшие выраженную гипокальциемию, были моложе, имели более высокие предоперационные уровни ПТГ и щелочной фосфатазы, более низкие исходные уровни общего и ионизированного кальция крови (рис. 2). Нами была обнаружена статистически значимая обратная корреляционная связь умеренной силы между послеоперационным уровнем Ca^{2+} и исходными значениями ПТГ ($\rho = -0,51$ [95% ДИ: -0,59; -0,42], $p < 0,0001$), а также щелочной фосфатазы ($\rho = -0,76$ [95% ДИ: -0,82; -0,68], $p < 0,0001$). Корреляция возраста и уровня Ca^{2+} после операции также была статистически значимой, но прямой направленности и несколько менее сильной ($\rho = 0,33$ [95% ДИ: 0,22;

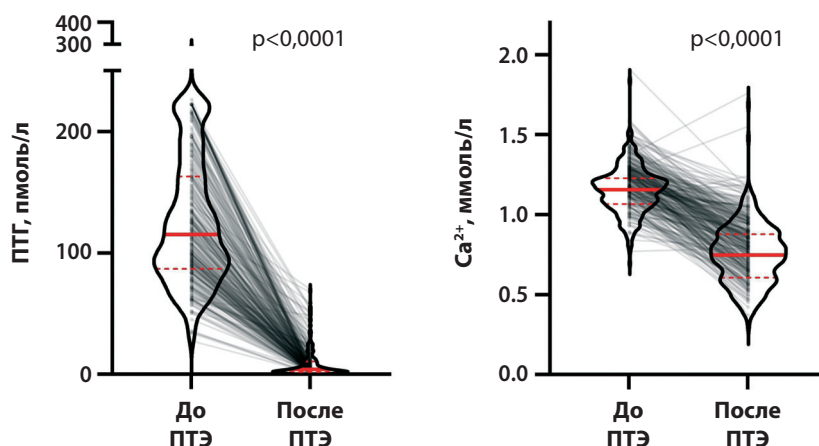


Рис. 1. Динамика уровней ПТГ и ионизированного кальция до и после выполнения ПТЭ (тест Уилкоксона). ПТГ – паратиреоидный гормон, Ca^{2+} – ионизированный кальций.

Fig. 1. PTH and ionized Ca levels before and after parathyroidectomy (Wilcoxon test). ПТГ – parathyroid hormone, Ca^{2+} – ionized calcium.

Таблица 1 | Table 1

Основные демографические и лабораторные показатели до и после выполнения ПТЭ в группах пациентов
Main demographic and laboratory characteristics before and after parathyroidectomy in patient groups

Показатель	Тяжелая послеоперационная гипокальциемия		p-value
	есть (n=210)	нет (n=108)	
Возраст, лет, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	44 [37; 54]	52 [43; 59]	<0,0001
Женский пол, абс. (%)	105 (50)	65 (60,2)	0,085
Диализный стаж, мес, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	89 [52; 131]	87 [42; 140,5]	0,74
Вид ЗПТ (ГД), абс (%)	202 (96,2)	104 (96,3)	>0,99
Тип операции (ТРТх+АТ), абс (%)	145 (69,1)	74 (68,5)	0,92
<i>Лабораторные показатели до операции</i>			
ПТГ, пмоль/л, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	134 [99,6; 185]	89 [67,5; 114]	<0,0001
Са общий, ммоль/л, М±SD	2,46±0,22	2,57±0,21	<0,0001
Ca ²⁺ , ммоль/л, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	1,2 [1,11; 1,28]	1,28 [1,21; 1,36]	<0,0001
Фосфор, ммоль/л, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	2,0 [1,63; 2,34]	2,04 [1,73; 2,33]	0,52
ЩФ, Ед/л, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	380,6 [191; 681] (n=92)	130 [96; 175] (n=53)	<0,0001
<i>Лабораторные показатели после операции</i>			
ПТГ, пмоль/л, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	4 [2; 10,8]	3,9 [1,55; 10,4]	0,4
Са общий, ммоль/л, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	1,72 [1,57; 1,87] (n=171)	2,03 [1,89; 2,17] (n=87)	<0,0001
Ca ²⁺ , ммоль/л, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	0,74 [0,64; 0,82]	0,99 [0,94; 1,06]	<0,0001
Фосфор, ммоль/л, М±SD	1,59±0,43 (n=174)	1,86±0,51 (n=83)	<0,0001
Разность ПТГ до/после операции, пмоль/л, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	126 [90,6; 175]	81,1 [60; 105,1]	<0,0001
Степень снижения ПТГ в ходе операции, %, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	97 [91,8; 99]	96 [88,3; 98]	0,063
Койко-дни, сут, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	8 [6; 12]	7 [6; 10]	0,0016

ЗПТ – заместительная почечная терапия, ГД – гемодиализ, ТРТх+АТ – тотальная паратиреоидэктомия с аутотрансплантацией, ПТГ – паратиреоидный гормон, Са – кальций, ЩФ – щелочная фосфатаза.

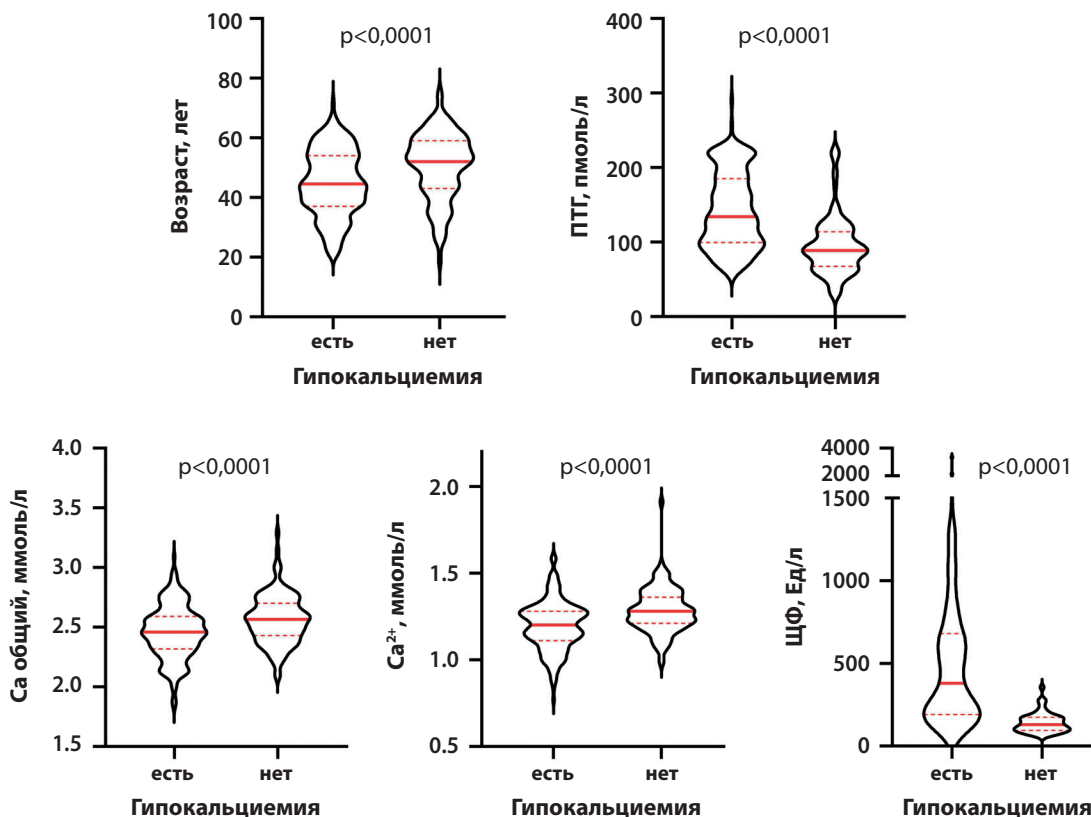
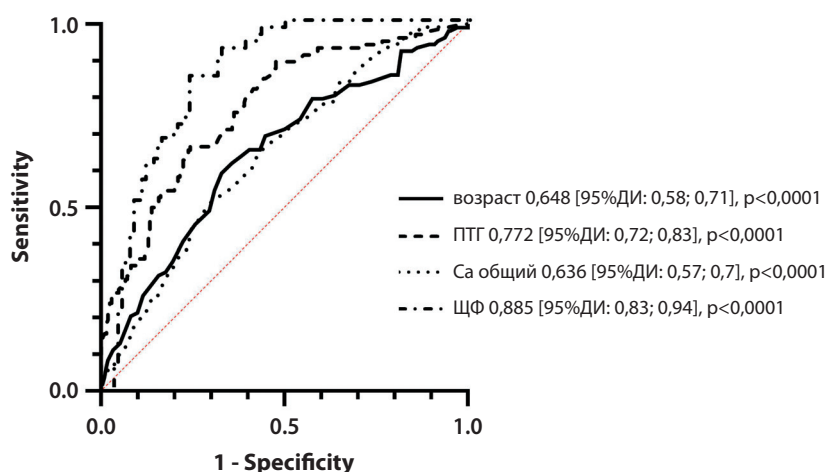


Рис. 2. Сравнение количественных показателей в группах пациентов с тяжелой гипокальциемией после ПТЭ и без неё (критерий Манна-Уитни).

ПТГ – паратиреоидный гормон, Ca²⁺ – ионизированный кальций, Са – кальций, ЩФ – щелочная фосфатаза.

Fig. 2. Comparison of quantitative predictors in groups of patients with and without severe hypocalcemia after PTx (Mann-Whitney U-test).
ПТГ – parathyroid hormone, Ca – calcium, ЩФ – alkaline phosphatase.



Показатель	Значение «cut-off»	Se [95%ДИ]	Sp [95%ДИ]	RR [95%ДИ]	OR [95%ДИ]	p-value
возраст, лет	50,5	0,593 [0,5; 0,68]	0,671 [0,61; 0,73]	1,47 [1,2; 1,8]	2,97 [1,86; 4,7]	<0,0001
ПТГ, пмоль/л	99,4	0,667 [0,57; 0,75]	0,757 [0,69; 0,81]	1,97 [1,6; 2,5]	6,2 [3,7; 10,2]	<0,0001
Са общий, ммоль/л	2,5	0,64 [0,55; 0,72]	0,571 [0,5; 0,64]	1,3 [1,14; 1,58]	2,4 [1,47; 3,7]	0,0004
ЩФ, Ед/л	226	0,925 [0,82; 0,97]	0,707 [0,61; 0,79]	2,65 [2; 3,7]	29,5 [10; 80]	<0,0001

Рис. 3. ROC-кривые для количественных признаков – потенциальных факторов риска тяжелой гиперкальциемии и значения AUC-ROC для них. В таблице приведены оптимальные пороговые значения для указанных показателей и их основные оценки. ПТГ – паратиреоидный гормон, Са – кальций, ЩФ – щелочная фосфатаза, AUC-ROC – площадь под ROC-кривой.

Fig. 3. ROC curves for quantitative predictors of severe postoperative hypocalcemia and AUC-ROCs for them. Cut-off values and their main estimates are given in the table. ПТГ – parathyroid hormone, Ca – calcium, ЩФ – alkaline phosphatase.

0,42], $p < 0,0001$). При этом дооперационные уровни ПТГ и ЩФ коррелировали между собой сильно: $\rho = 0,65$ [95% ДИ: 0,55; 0,74], $p < 0,0001$.

Для определения оптимальных пороговых значений количественных предикторов, влияющих на риск развития тяжелой гипокальциемии статистически значимо, мы провели ROC-анализ. Полученные при оценке зависимости вероятности развития тяжелой гипокальциемии от предоперационного уровня ПТГ, общего кальция, ЩФ и возраста пациентов ROC-кривые и AUC-ROC для них представлены на рисунке 3. Оптимальные пороговые значения («cut-off») были определены при помощи максимального значения индекса Юдена (J), оценки для них приведены в таблице на рисунке 3. Более высокий риск развития тяжелой гипокальциемии имели пациенты моложе 50,5 лет, с исходным уровнем ПТГ более 99,4 пмоль/л, общего кальция менее 2,5 ммоль/л, ЩФ выше 226 Ед/л.

Мы не обнаружили статистически значимой связи гипокальциемии с полом (м/ж RR=1,15 [95% ДИ 0,98; 1,35], OR=1,5 [95% ДИ 0,93; 2,43], $p = 0,08$), хотя доля женщин была несколько выше среди пациентов с тяжелой гипокальциемией, чем без неё (62% против 38%).

Длительность заместительной почечной терапии диализом не влияла на риск развития тяжелой

гипокальциемии ($p = 0,74$), не было также выявлено корреляции между послеоперационным уровнем Ca^{2+} и стажем ЗПТ ($\rho = -0,0002$ [95% ДИ: -0,12; 0,11], $p = 0,97$). Вид заместительной почечной терапии также не был связан с риском тяжелой гипокальциемии (RR=0,99 [95% ДИ: 0,75; 1,7], OR=0,97 [0,32; 3,1], $p > 0,99$).

Особый интерес для нас представлял анализ связи типа выполненного оперативного вмешательства с риском развития тяжелой гипокальциемии. Доля тотальной ПТЭ+АТ в обеих группах была практически одинаковой, таким образом, мы не получили подтверждения гипотезы о том, что риск тяжелой гипокальциемии в случае её выполнения выше по отношению к субтотальной ПТЭ (RR=1,01 [95% ДИ: 0,85; 1,2], OR=1,03 [95% ДИ: 0,62; 1,7], $p = 0,92$).

Поскольку одной из основных гипотез исследования являлась связь тяжести гипокальциемии с выраженностью снижения уровня ПТГ сыворотки в ходе оперативного вмешательства, мы рассмотрели влияние разности ПТГ до/после операции как в абсолютных значениях, так и в относительных (% по отношению к исходному уровню). При этом, хотя корреляция с послеоперационным уровнем Ca^{2+} в обоих случаях была статистически значимой (рис. 4), в однофакторном анализе лишь абсолютные значения разности ПТГ до/после операции,

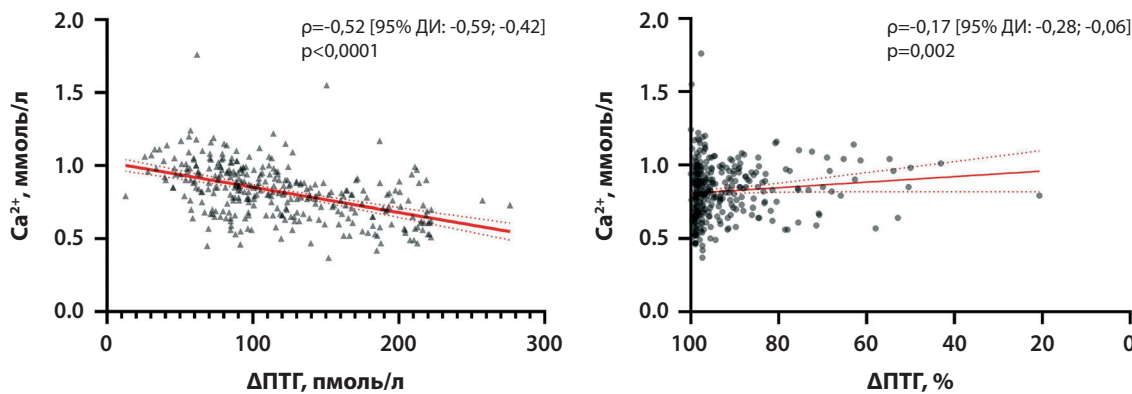


Рис. 4. Корреляция уровня послеоперационного Ca²⁺ крови с абсолютными (слева) и относительными (справа) значениями разности ПТГ до и после выполнения ПТЭ (критерий Спирмена). ПТГ – паратиреоидный гормон, Ca²⁺ – ионизированный кальций крови.

Fig. 4. Correlation of postoperative serum Ca²⁺ level with absolute (left side) and relative (right side) difference of PTH level before and after parathyroidectomy (Spearman's rank correlation). PTH (ПТГ) – parathyroid hormone, Ca²⁺ – ionized calcium.

но не относительная степень его снижения, были связаны с риском тяжелой гипокальциемии ($p < 0,0001$ и $p = 0,063$, соответственно).

Таким образом, однофакторный анализ показал, что статистически значимыми факторами риска развития тяжелой гипокальциемии после ПТЭ являются: возраст пациентов, предоперационный уровень ПТГ, ЩФ, общего и ионизированного кальция крови, высокие значения разности ПТГ до/после операции, предоперационный уровень общего кальция сыворотки, но не пол, тип оперативного вмешательства, продолжительность ЗПТ. При этом многие факторы неразрывно связаны между собой, что определило необходимость проведения многофакторного анализа.

Мы оценили связь основных демографических и лабораторных показателей с риском развития тяжелой послеоперационной гипокальциемии. Все четыре полученные в результате регрессионного анализа модели были статистически значимыми (оценки значимости моделей указаны в таблице 2). Значения OR регрессионных коэффициентов, их 95% ДИ и статистическая значимость приведены в таблице 2. Обращает на себя внимание тот факт, что в полных моделях (1 и 2) единственным независимым предиктором развития тяжелой гипокальциемии является дооперационное значение уровня щелочной фосфатазы. Вместе с тем исключение ЩФ из моделей (вложенные модели 3 и 4) позволяло выявить другие значимые факторы риска – воз-

Таблица 2 | Table 2

Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи предикторов с риском развития тяжелой гипокальциемии после ПТЭ. Константа, включенная в модель, не приведена

Multivariate analysis (logistic regression) of the association between the predictors and the risk of severe hypocalcemia. The constant included in the model is not given

Фактор	Модель 1		Модель 2		Модель 3		Модель 4	
	OR (<i>expβ</i>), 95%ДИ	p-value	OR (<i>expβ</i>), 95%ДИ	p-value	OR (<i>expβ</i>), 95%ДИ	p-value	OR (<i>expβ</i>), 95%ДИ	p-value
Возраст, лет	0,96 [0,92; 1,01]	0,137	0,96 [0,91; 1,01]	0,12	0,96 [0,94; 0,99]	0,005	0,96 [0,94; 0,99]	0,003
Пол, м/ж	1,38 [0,48; 3,99]	0,55	1,38 [0,48; 3,99]	0,55	1,47 [0,84; 2,6]	0,18	1,45 [0,82; 2,6]	0,21
Диализный стаж, мес	0,995 [0,99; 1,0]	0,21	0,995 [0,99; 1,0]	0,21	0,998 [0,99; 1,0]	0,49	0,999 [0,99; 1,0]	0,7
Модальность ЗПТ, ГД/ПД	0,18 [0,08; 3,85]	0,27	0,14 [0,006; 3,25]	0,22	0,72 [0,18; 2,9]	0,64	0,67 [0,17; 2,7]	0,58
Тип операции, ТРТх+АТ/СРТх	0,86 [0,26; 2,85]	0,81	0,93 [0,28; 3,1]	0,91	0,89 [0,48; 1,6]	0,72	1,02 [0,55; 1,9]	0,95
ПТГ, пмоль/л	1,01 [0,995; 1,03]	0,19	-	-	1,03 [1,02; 1,032]	<0,001	-	-
Разность ПТГ до/после ПТЭ, пмоль/л	-	-	1,02 [0,998; 1,03]	0,08	-	-	1,03 [1,02; 1,034]	<0,001
Са общий, ммоль/л	0,06 [0,004; 1,11]	0,059	0,07 [0,004; 1,2]	0,07	0,23 [0,06; 0,88]	0,032	0,2 [0,05; 0,78]	0,021
ЩФ, на каждые 100 Ед/л	3,8 [1,7; 8,2]	0,001	3,5 [1,7; 7,4]	0,001	-	-	-	-

ПТЭ – паратиреоидэктомия, ЗПТ – заместительная почечная терапия, ГД – гемодиализ, ПД – перитонеальный диализ, ТРТх+АТ – тотальная паратиреоидэктомия с аутоотрансплантацией, СРТх – субтотальная паратиреоидэктомия, ПТГ – паратиреоидный гормон, ЩФ – щелочная фосфатаза.

Модель 1: $\chi^2=91,9$, $df=8$, $p<0,0001$, $R_N^2=0,642$. Модель 2: $\chi^2=93,5$, $df=8$, $p<0,0001$, $R_N^2=0,65$.

Модель 3: $\chi^2=91,9$, $df=7$, $p<0,0001$, $R_N^2=0,35$. Модель 4: $\chi^2=95,3$, $df=7$, $p<0,0001$, $R_N^2=0,364$.

раст, исходный уровень ПТГ и разность его значений до/после операции, исходный уровень общего кальция крови.

Продолжительности стационарного пребывания пациентов, демонстрировавших тяжелую послеоперационную гипокальциемию, была статистически значимо выше ($p=0,0016$).

Для 40 пациентов из нашей выборки были доступны сведения об уровне общего кальция крови спустя год после выполнения оперативного вмешательства. Средний его уровень составлял $2,02 \pm 0,24$ ммоль/л. При этом у 62,5% (25 из 40) пациентов уровень общего кальция находился ниже целевого диапазона, предусмотренного Национальными рекомендациями по диагностике и лечению минерально-костных нарушений при ХБП (2,1-2,5 ммоль/л) [3]. Ввиду малого количества наблюдений, в рамках данного исследования мы не проводили анализ факторов риска персистенции синдрома «голодной кости» в отдаленном послеоперационном периоде.

Обсуждение

Развитие синдрома «голодной кости» вызвано бесконтрольным захватом остеобластами костной ткани кальция и фосфатов из крови вследствие резкого снижения уровня ПТГ после операции. По данным литературы частота развития послеоперационной гипокальциемии варьирует в достаточно широких пределах от 27% [4] до 82% [5], что связано преимущественно с разным определением синдрома «голодной кости», а также некоторыми различиями в критериях включения. Так или иначе, это наиболее частое осложнение ПТЭ, но, несмотря на это, четкие стандарты ведения послеоперационного периода отсутствуют: Национальные рекомендации по диагностике и лечению МКН-ХБП предлагают довольно широкий диапазон возможных дозировок активного витамина D и препаратов кальция, как пероральных, так и парентеральных [3]. Таким образом, критерии начала заместительной терапии препаратами кальция, начальные дозы препаратов и их титрация определяются локальной практикой, принятой в конкретном отделении на основании клинического опыта.

В нашем исследовании мы определяли тяжелую гипокальциемию как уровень ионизированного кальция менее 0,9 ммоль/л, так как исходя из нашей практики именно при этих значениях чаще наблюдаются симптомы гипокальциемии, и на этот порог уровня кальция мы ориентируемся при назначении внутривенной кальциевой поддержки в дополнение к стандартной пероральной терапии. Также преимуществом определения ионизированного кальция является отсутствие необходимости коррекции его уровня на альбумин сыворотки. Несмотря на пероральную послеоперационную терапию препаратами

кальция и активной формы витамина D, две трети пациентов после ПТЭ демонстрировали снижение уровня ионизированного кальция менее 0,9 ммоль/л.

Большинство существующих работ по изучению предикторов развития тяжелой гипокальциемии выполнено на сравнительно небольшом количестве наблюдений (60-170 пациентов), в связи с чем полученные результаты зачастую противоречивы. Так, в одном исследовании, включавшем 130 больных, отмечен повышенный риск гипокальциемии у женщин [5], в другом – на выборке в 157 наблюдений в качестве независимого предиктора исследователями отмечен мужской пол [6]. Наши данные показывают отсутствие различий по полу в группах пациентов с тяжелой гипокальциемией и без неё, аналогичные результаты получены Tsai и соавт. в наиболее крупной из имеющихся работ, включающей 420 диализ-зависимых пациентов с ВГПТ [7]. В этом же исследовании не было получено также различий в частоте развития тяжелой гипокальциемии среди пациентов, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом и перитонеальным диализом (ПД). Напротив, Yang и Ge, целенаправленно изучая клиническое течение синдрома «голодной кости» у пациентов различной модальности ЗПТ, пришли к выводу, что он протекает легче у пациентов, получающих ПД, что выражается в меньшей потребности в кальциевой поддержке и менее продолжительном сроке стационарного пребывания [8]. Среди пациентов, включенных в наше исследование, доля получающих ПД была объективно недостаточна, чтобы выявить какие-либо различия в степени тяжести гипокальциемии в сравнении с пациентами, получающими ЗПТ гемодиализом.

Одним из наших предположений, которое не подтвердилось в рамках данной работы, была возможная связь тяжести гипокальциемии с выполнением тотальной ПТЭ+АТ. Нам удалось найти единственное исследование, включавшее 260 пациентов, в котором также была оценена связь типа выполненного оперативного вмешательства с развитием синдрома «голодной кости» [9]. В этой работе выполнение субтотальной ПТЭ было ассоциировано с более благоприятным течением послеоперационного периода, однако стоит отметить, что авторы использовали продолжительность госпитализации как показатель выраженности синдрома «голодной кости», что может иметь некоторые ограничения, так как длительность койко-дня зачастую связана с другими осложнениями ПТЭ, а порой даже и с парамедицинскими вопросами. Полученные нами результаты показывают, что выбор хирургом сПТЭ не снижает риск развития тяжелой послеоперационной гипокальциемии и не должно рассматриваться в качестве профилактики этого осложнения.

В полном соответствии с результатами наиболее крупных исследований, проведенный нами анализ показал связь тяжелой гипокальциемии с высокими

исходными значениями ПТГ и низкими значениями общего кальция крови [7, 10-12]. Отсутствие статистической значимости данных показателей в некоторых многофакторных моделях может быть объяснено включением в них более значимого предиктора, что будет подробнее обсуждено ниже. Мы также обнаружили, что степень снижения ПТГ в ходе операции независимо ассоциирована с развитием тяжелой гипокальциемии, при этом важна разность ПТГ до/после операции в абсолютных значениях, но не относительная степень его снижения. Иными словами, среди пациентов, демонстрирующих снижение ПТГ после ПТЭ до крайне низких значений, тяжелая гипокальциемия вероятнее случится у тех, чей исходный уровень ПТГ выше. В связи с этим возможным способом профилактики этого осложнения может являться введение препарата рекомбинантного ПТГ (терипаратид) в раннем послеоперационном периоде. Безусловно, данная гипотеза требует проведения рандомизированных контролируемых испытаний для подтверждения.

Щелочная фосфатаза вырабатывается остеобластами, активность которых стимулируется высоким уровнем ПТГ, и её предоперационный уровень может таким образом служить косвенной оценкой состояния костного метаболизма. В свете этого, обнаруженная нами тесная корреляция предоперационных значений ПТГ и ЩФ закономерна. В нашем исследовании исходный уровень ЩФ являлся единственным независимым предиктором развития тяжелой гипокальциемии после проведенной ПТЭ. Стоит отметить, что при проведении многофакторного анализа включение в модель ЩФ нивелирует значимость других факторов риска (возраст, предоперационный уровень ПТГ и общего кальция крови), что говорит о данном показателе как о наиболее важном предикторе, определяющем выраженность синдрома «голодной кости».

Схожие с нашими результаты получены и в ряде других работ [6-7, 13-14], однако существуют и исследования, не только не продемонстрировавшие отсутствие связи тяжести гипокальциемии с исходным уровнем ЩФ [10, 11], но и даже показавшие протективный её эффект [15]. Различия в результатах могут быть отчасти объяснены различным состоянием костного метаболизма у включенных в исследования пациентов. В случае же с «протективным влиянием» ЩФ результаты стоит поставить под сомнение ввиду очевидных недостатков статистической обработки данных. Примечательно, что скрининговая эффективность общей щелочной фосфатазы как фактора риска развития тяжелой гипокальциемии вполне сопоставима с более специфическим маркером – костной фракцией ЩФ, и даже несколько превосходит его. Так, Wang и соавт. установили, что AUC-ROC для костной фракции ЩФ как предиктора синдрома «голодной кости» составила 0,776 [11], в то время, как по полученным нами данным эта оценка для общей

ЩФ составила 0,885. Это служит лишним подтверждением тому, что общая ЩФ, будучи более простым и доступным методом оценки состояния костного метаболизма, рутинно используемым у пациентов с ХБП, является вполне надежной заменой более сложному и дорогостоящему определению уровня костной фракции ЩФ [16]. Интересной практикой нам представляется алгоритм назначения препаратов кальция в послеоперационном периоде, основанный на исходном уровне ЩФ [17].

В существующих клинических рекомендациях, как российских, так и глобальных, при определении показаний к выполнению ПТЭ не учитывается состояние костного обмена [3, 18, 19]. Национальные рекомендации по диагностике и лечению МХН-ХБП в качестве показания к оперативному лечению выделяют прогрессирование клинической симптоматики (усиление костно-суставных болей, изменение походки) безотносительно оценки состояния костного метаболизма. Вместе с тем, у части пациентов выраженность остеодистрофических изменений преобладает над биохимическими нарушениями (уровень ПТГ, кальция, фосфатов крови), а возможности медикаментозной коррекции патологии кости у пациентов с ХБП 5D крайне ограничены. Таким образом, создаются предпосылки для более позднего направления пациентов на оперативное лечение (приоритет – уровень ПТГ, но не состояние костного обмена), что имеет два крайне важных неблагоприятных последствия для больного: 1) несмотря на выполнение ПТЭ, сохраняется высокий риск переломов в отдаленном периоде; 2) априори высока вероятность тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде и персистенция синдрома «голодной кости» в отдаленном периоде после ПТЭ. Иными словами, вместо ожидаемого улучшения качества жизни диализного больного с ВППТ, операция либо не влияет на него, либо даже приводит к его ухудшению. Своевременное направление для проведения ПТЭ, определение показаний к её выполнению с учётом комплексной оценки состояния кости (уровень ЩФ и/или других релевантных маркеров, оценка минеральной плотности кости) могли бы значительно повлиять на эту ситуацию.

Ограничения исследования

Основными недостатками исследования являются его ретроспективный характер и опыт одного центра. Однако при этом мы имели возможность анализировать данные пациентов, направляемых для оперативного лечения из разных регионов РФ, что позволяет нам надеяться на репрезентативность выборки. Также стоит отметить, что все оперативные вмешательства выполнялись 2-3 опытными хирургами, имеющими высокую квалификацию в области хирургии ОЩЖ. К числу ограничений стоит отнести тот факт, что мы не располагали данными

об объеме удаленных ОЩЖ. Кроме того, в определенный временной промежуток верхним определяемым значением ПТГ в нашей локальной лаборатории было 223 пмоль/л, и результаты, превышающие данное значение, давались в заключении как «более 223 пмоль/л», что теоретически могло сказаться на результатах анализа. Мы не имели возможности оценить влияние на тяжесть гипокальциемии такого важного параметра состояния кости, как её минеральная плотность по данным денситометрии.

Заключение

Частота развития тяжелой гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде после ПТЭ по поводу ВГПТ высока, что в числе прочего удлинит сроки стационарного пребывания больных. При определении показаний к ПТЭ необходимо учитывать состояние костного метаболизма, косвенно оцениваемого с помощью ЩФ. Наилучшим способом профилактики тяжелой гипокальциемии является своевременное направление пациентов с тяжелым ВГПТ для выполнения оперативного вмешательства. Полученные нами результаты свидетельствуют в пользу того, что выполнение субтотальной ПТЭ нельзя рекомендовать в качестве превентивной меры для профилактики развития тяжелой послеоперационной гипокальциемии. Исследования, направленные на изучение динамики показателей МКН-ХБП после ПТЭ, позволят выявить факторы риска персистенции синдрома «голодной кости» в отдаленном периоде после выполнения ПТЭ.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interest

Список литературы

1. Kim S., Long J., Montez-Rath M. et al. Rates and outcomes of parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in the United States. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;11(7):1260-1267. doi:10.2215/cjn.10370915
2. Lau W., Obi Y., Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy in the management of secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(6):952-961. doi: 10.2215/CJN.10390917
3. Nephro.ru [Интернет]. Профессиональная организация: Общественная общероссийская организация «Российское диализное общество». Национальные клинические рекомендации: минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек. 2015. Доступно по ссылке: <http://www.nephro.ru/content/files/recomendations/ckd-mbdNationalGuidelines.pdf>.
4. Nephro.ru [Internet]. Professional association: Russian public association «Russian dialysis society». National clinical guidelines on CKD-MBD. 2015. [in russ]. Available at: <http://www.nephro.ru/content/files/recomendations/ckd-mbdNationalGuidelines.pdf>.
4. Ho L., Wong P., Sin H. et al. Risk factors and clinical course of hungry bone syndrome after total parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *BMC Nephrol*. 2017;18(1). doi:10.1186/s12882-016-0421-5
5. Kritmetapak K., Kongpetch S., Chotmongkol W. et al. Incidence of and risk factors for post-parathyroidectomy hungry bone syndrome in patients with secondary hyperparathyroidism. *Ren Fail*. 2020;42(1):1118-1126. doi:10.1080/0886022x.2020.1841655
6. Yang M., Zhang L., Huang L. et al. Factors predictive of critical value of hypocalcemia after total parathyroidectomy without autotransplantation in patients with secondary hyperparathyroidism. *Ren Fail*. 2016;38(8):1224-1227. doi:10.1080/0886022x.2016.1202731
7. Tsai W., Peng Y., Chiu Y. et al. Risk factors for severe hypocalcemia after parathyroidectomy in prevalent dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Int Urol Nephrol*. 2015;47(7):1203-1207. doi:10.1007/s11255-015-1016-y
8. Yang G., Ge Y., Zha X. et al. Peritoneal dialysis can alleviate the clinical course of hungry bone syndrome after parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Int Urol Nephrol*. 2019;51(3):535-542. doi:10.1007/s11255-019-02076-7
9. Ko W., Liu C., Lee J. Osteocalcin is an independent predictor for hungry bone syndrome after parathyroidectomy. *World J Surg*. 2019;44(3):795-802. doi:10.1007/s00268-019-05251-0
10. Sun X., Zhang X., Lu Y. Risk factors for severe hypocalcemia after parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Sci Rep*. 2018;8(1). doi:10.1038/s41598-018-26142-9
11. Wang M., Chen B., Zou X. et al. A nomogram to predict hungry bone syndrome after parathyroidectomy in patients with secondary hyperparathyroidism. *Journal of Surgical Research*. 2020;255:33-41. doi:10.1016/j.jss.2020.05.036
12. Yang G., Zha X., Mao H. et al. Hypocalcemia-based prediction of hungry bone syndrome after parathyroidectomy in hemodialysis patients with refractory secondary hyperparathyroidism. *Journal of International Medical Research*. 2018;46(12):4985-4994. doi:10.1177/0300060518788744
13. Liu J., Huang Q., Yang M. et al. Risk factors predict severe hypocalcemia after total parathyroidectomy without autotransplantation in patients with secondary hyperparathyroidism. *Journal of International Medical Research*. 2020;48(1):030006051989750. doi:10.1177/0300060519897505
14. Ge Y., Yang G., Wang N. et al. Bone metabolism markers and hungry bone syndrome after parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Int Urol Nephrol*. 2019;51(8):1443-1449. doi:10.1007/s11255-019-02217-y
15. Torer N., Torun D., Torer N. et al. Predictors of early postoperative hypocalcemia in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Transplant Proc*. 2009;41(9):3642-3646. doi:10.1016/j.transproceed.2009.06.207
16. Evenepoel P., Cunningham J., Ferrari S. et al. European Consensus Statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4–G5D. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020;36(1):42-59. doi:10.1093/ndt/gfaa192
17. Wong J., Fu W., Lim E. et al. Hungry bone syndrome after parathyroidectomy in end-stage renal disease patients: review of an alkaline phosphatase-based treatment protocol. *Int Urol*

Nephrol. 2020;52(3):557-564. doi:10.1007/s11255-020-02387-0

18. *Ketteler M., Block G., Evenepoel P. et al.* Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what’s changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017;92(1):26-36. doi:10.1016/j.kint.2017.04.006

19. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group.* KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009;(113):S1-130. doi: 10.1038/ki.2009.188

Дата получения статьи: 29.01.2021

Дата принятия к печати: 15.06.2021

Submitted: 29.01.2021

Accepted: 15.06.2021