

DOI: 10.28996/2618-9801-2021-3-401-413

Гиперпаратиреоз у пациентов после трансплантации почки по результатам одноцентрового исследования

О.Н. Ветчинникова, А.В. Ватазин, М.Ю. Иванова, Р.О. Кантария

Хирургическое отделение трансплантации почки, кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов Факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» Министерства Здравоохранения Московской области, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Для цитирования: Ветчинникова О.Н., Ватазин А.В., Иванова М.Ю., Кантария Р.О. Гиперпаратиреоз у пациентов после трансплантации почки по результатам одноцентрового исследования. Нефрология и диализ. 2021; 23(3):401-413. doi: 10.28996/2618-9801-2021-3-401-413

Hyperparathyroidism in kidney transplant recipients: a single-center study

O.N. Vetchinnikova, A.V. Vatazin, M.Yu. Ivanova, R.O. Kantariya

Surgical Department of Kidney Transplantation, chair of Transplantology, Nephrology and Artificial Organs, Faculty of Postgraduate Education, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute, 61/2 Schepkina Str., Moscow, 129110, Russian Federation

For citation: Vetchinnikova O.N., Vatazin A.V., Ivanova M.Yu., Kantariya R.O. Hyperparathyroidism in kidney transplant recipients: a single-center study. Nephrology and Dialysis. 2021; 23(3):401-413. doi: 10.28996/2618-9801-2021-3-401-413

Ключевые слова: гиперпаратиреоз, околощитовидные железы, паратиреоидный гормон, трансплантация почки, хроническая болезнь почек

Резюме

Актуальность: распространенность гиперпаратиреоза (ГПТ) в отечественных центрах трансплантации почки остается неизвестной.

Цель: оценка функции околощитовидных желез (ОЩЖ) и распространенности ГПТ у пациентов после трансплантации почки и определение факторов, предсказывающих нормализацию сывороточного паратиреоидного гормона (ПТГ) в ранние сроки после операции.

Методы: в одноцентровое когортное исследование включено 230 пациентов: 111 мужчин, 119 женщин, средний возраст 47 ± 9 лет. Длительность заместительной почечной терапии до трансплантации составила от 0 мес. до 23 лет, длительность посттрансплантационного периода – 12-96 мес. Биохимический скрининг включал определение сывороточных концентраций ПТГ, кальция, фосфора, общей щелочной фосфатазы (ЩФ), альбумина и креатинина стандартными методиками. Диагностический порог ПТГ составил >130 пг/мл, скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) рассчитывалась по формуле СКД-ЕРІ, стратификация стадий хронической болезни почек (ХБП) проводилась по уровню рСКФ.

Результаты: медиана рСКФ составила 51 мл/мин (Q1-Q3: 39;65): ХБП 1(Т) ст. – у 3,5%, ХБП 2(Т) ст. – у 33,9%, ХБП 3(Т) ст. – у 49,1%, ХБП 4(Т) ст. – у 13,5% пациентов. Медиана сывороточного ПТГ составила 120 пг/мл (Q1-Q3: 89;189): соответственно 99 (Q1-Q3: 76;120), 98 (Q1-Q3: 79;123), 120 (Q1-Q3: 89;180) и 267 пг/мл (Q1-Q3: 170;328) у пациентов с ХБП 1(Т) ст., ХБП 2(Т) ст., ХБП 3(Т) ст. и ХБП 4 (Т) ст. ($p < 0,001$). ГПТ имели 19,8% у пациентов с рСКФ ≥ 60 мл/мин, 38,1% и 93,5% пациентов

Адрес для переписки: Ветчинникова Ольга Николаевна

e-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru

Corresponding author: Dr. Olga N. Vetchinnikova

e-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru

с ХБП 3(Т) и ХБП 4(Т) ст. ($p < 0,001$). В первое пятилетие после трансплантации почки ГПТ диагностировался у 30,3% пациентов, в последующие годы – 54,7% ($p < 0,001$), при частоте сниженной функции трансплантата ($p\text{СКФ} < 60$ мл/мин) – у 55,5% и 77,3% пациентов соответственно ($p = 0,002$). Ретроспективный анализ показал, что достижение целевого уровня ПТГ к концу третьего месяца после операции наблюдалось у пациентов с отсутствием вторичного ГПТ и повышенной ЩФ до операции (соответственно ОР 1,4195% ДИ 1,19; 1,66, $p < 0,0003$; ОР 1,4495% ДИ 1,08; 1,90, $p = 0,014$), при наличии немедленной и удовлетворительной функции почечного трансплантата (соответственно ОР 1,5595% ДИ 1,22; 1,96, $p = 0,0006$; ОР 1,3695% ДИ 1,06; 1,73, $p = 0,015$).

Заключение: в ранние сроки после трансплантации почки 34,5% пациентов имеют ГПТ. Факторами, предрасполагающими к нормализации функции ОЩЖ через три месяца после операции, являются дотрансплантационные целевые уровни ПТГ и фосфора крови, немедленная и удовлетворительная функции почечного трансплантата. В первое посттрансплантационное пятилетие ГПТ встречается у 30,3%, в последующие годы – у 54,7% пациентов, увеличение частоты заболевания связано со снижением функции трансплантированной почки.

Abstract

Aim: to assess the function of the parathyroid glands (PTG) and the prevalence of HPT in patients after KT and to determine the factors predicting the normalization of serum PTH early after surgery.

Methods: single-center study included 230 patients. The duration of renal replacement therapy before transplantation was 0 months-23 years, the post-transplant period was 12-96 months. Glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the CKD-EPI formula; stages of chronic kidney disease (CKD) were determined by eGFR.

Results: the median eGFR was 51 ml/min (Q1-Q3: 39; 65): 3.5% patients had CKD 1 (KT) stage, 33.9% – CKD 2 (KT) st., 49.1% – CKD 3 (KT) st., and 13.5% patients – CKD 4 (KT) st. The median serum PTH was 120 pg/ml (Q1-Q3: 87; 182): respectively 99 pg/ml (76; 120), 98 pg/ml (79; 123), 120 pg/ml (89; 180) and 267 pg/ml (170; 328) in patients with CKD 1, 2, 3 and 4 (KT) st. ($p < 0,001$). The frequency of HPT was 19.8% in patients with eGFR ≥ 60 ml/min, 38.1% and 93.5% in patients with CKD 3 and 4 (KT) st. ($p < 0,001$). In the first five years after kidney transplantation, HPT was diagnosed in 30.3% of patients, in subsequent years in 54.7% of them ($p < 0,001$), with a frequency of reduced graft function (eGFR < 60 ml/min) – in 55.5% and 77.3% of patients, respectively ($p = 0,002$). A retrospective analysis showed that the predisposing factors for the normalization of the function of the PTG in three months after KT were absence of HPT and hyperphosphatemia before KT (respectively, RR 1.4195% CI 1.19; 1.66, $p < 0,0003$; RR 1.4495% CI 1.08; 1.90, $p = 0,014$) and immediate and good graft function after surgery (respectively, RR 1.5595% CI 1.22; 1.96, $p = 0,0006$; RR 1.3695% CI 1.06; 1.73, $p = 0,015$).

Conclusion: HPT occurs in 34.5% of patients in the early period after KT. The factors predisposing the normalization of PTG function three months after KT are pretransplant target levels of PTH and blood phosphorus, immediate and satisfactory renal transplant function. In the five-year post-transplant period, HPT occurs in 30.3%, in subsequent years in 54.7% of patients that associated with a decrease in the function of the kidney.

Key words: hyperparathyroidism, parathyroid glands, parathyroid hormone, kidney transplantation, chronic kidney disease

Гиперпаратиреоз (ГПТ) относится к распространенным эндокринопатиям и широко представлен в популяции пациентов, страдающих хронической болезнью почек (ХБП) 3-5 ст. Повышенная секреция паратиреоидного гормона (ПТГ) околотитовидными железами (ОЩЖ) у этих пациентов, поначалу представляющая собой адаптивную реакцию на снижение почечной функции, влекущей за собой недостаточный синтез активной формы витамина D, подавление мочевой экскреции фосфора, развитие аномального кальциемического ответа кости на действие ПТГ, в последующем приобретает стойкий характер с развитием вторичного ГПТ и формированием диффузной, диффузно-узловой или узловой гиперплазии ОЩЖ [1-3]. Успешная трансплантация почки устраняет свойственные ХБП гормонально-

метаболические сдвиги и приводит к снижению ПТГ крови, особенно в первые три послеоперационных месяца. Из-за большой продолжительности жизни (около 20 лет) и малой скорости регенерации клеток ОЩЖ (всего 5% в год) спонтанное разрешение ранее существовавшего вторичного ГПТ может продолжаться в течение одного-двух посттрансплантационных лет, а у некоторых пациентов нормализации функции ОЩЖ не происходит вовсе [4, 5]. Кроме того, изначальная или со временем возникающая неоптимальная функция трансплантированной почки вследствие хронической трансплантационной нефропатии создает такие же предпосылки для гиперфункции ОЩЖ, что и прогрессирующая ХБП.

Информация о распространенности посттрансплантационного ГПТ весьма ограничена, особенно

в отдаленные сроки после операции и существенно различается от исследования к исследованию. Чаще сообщается о функциональном состоянии ОЩЖ у пациентов в первые годы после трансплантации почки – повышенный уровень ПТГ обнаруживают у 30-60% реципиентов на протяжении одного-двух послеоперационных лет [5-7]. Небольшая серия исследований указывает на 9,2%-69,7% реципиентов почечного трансплантата с устойчивым ГПТ в первое пятилетие после операции [5, 8-12]. Еще меньше информации о распространенности ГПТ в более отдаленные сроки после трансплантации почки. Alagoz S. и соавт. [11] диагностировали ГПТ у 10,7% реципиентов через 10 лет, Kettler V. соавт. [13] – у 60% пациентов с 25-летней выживаемостью почечного трансплантата. Такой разброс в частоте посттрансплантационного ГПТ связан с рядом причин: диагностическим порогом ПТГ (референсный интервал методики или в 2-2,5 раза увеличенный верхний референсный предел), длительностью посттрансплантационного периода, учетом клинического течения (вторичный/третичный) ГПТ.

Сообщается о неблагоприятном влиянии неконтролируемого ГПТ на исходы трансплантации почки. У реципиентов почечного трансплантата с ГПТ продемонстрированы высокие показатели кальцификации сосудов, сердечно-сосудистых заболеваний, дисфункции и потери трансплантата, а также летальности от всех причин [14-17]. У них развиваются или усугубляются ранее существовавшие остеопения и/или остеопороз и, как следствие, увеличивается риск возникновения костных переломов в 7,5 раза [8].

В настоящее время в России насчитывается более десяти тысяч реципиентов почечного трансплантата, регистрируется ежегодное увеличение их числа, достигнуты хорошие показатели одно-пятилетней, многолетней выживаемости почечных трансплантатов и пациентов [18, 19]. Вместе с тем, при хорошо отлаженном динамическом контроле функции трансплантированной почки определение сывороточного ПТГ и других маркеров минерально-костного обмена, как правило, выполняется эпизодически. Итог такой практики – почти полное отсутствие реальной информации о распространенности посттрансплантационного ГПТ и, в целом, минерально-костных нарушений в российской популяции пациентов, перенесших трансплантацию почки, хотя наши первые исследования свидетельствуют о нередком обнаружении у них повышенной функции ОЩЖ и разнообразных отклонений в минеральном и костном обмене [20, 21]. Представляется целесообразным продолжение исследований в этом направлении, что позволит оптимизировать клинические рекомендации по профилактике и коррекции ГПТ как на этапе послеоперационного ведения реципиентов почечного трансплантата, так и у кандидатов, ожидающих трансплантацию почки.

Цель настоящего исследования заключалась в оценке функции ОЩЖ и распространенности ГПТ у пациентов с терминальной почечной недостаточностью после трансплантации почки на различных этапах посттрансплантационного периода, а также определение факторов, предсказывающих нормализацию сывороточного ПТГ в ранние сроки после операции.

Пациенты и методы

Одноцентровое поперечно-ретроспективное когортное исследование ключевых биохимических маркеров ГПТ (ПТГ, кальций, фосфор, щелочная фосфатаза) у пациентов, перенесших трансплантацию почки, проведено на базе хирургического отделения трансплантации почки и кафедры трансплантологии нефрологии и искусственных органов МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

В исследование включены 230 реципиентов почечного трансплантата, находящихся под амбулаторным наблюдением в клинко-диагностическом центре МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Критерии включения пациентов: 1. трансплантация почки 12 и более мес. назад; 2. стабильная функция почечного трансплантата в предшествующие 3 мес.; 3. добровольно подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения пациентов: паратиреоидэктомия (ПТЭ), перенесенная до или после трансплантации почки на момент включения в исследование.

Мужчин – 111, женщин – 119; возраст от 21 до 74, в среднем 47 ± 9 лет. Большинство пациентов (70%) страдали недиабетической нефропатией различного генеза, 21% – имели врожденное и/или наследственное заболевание почек, у 9% – был диагностирован сахарный диабет 1 или 2 типа. Предшествующую трансплантации почки диализную терапию получали 219 пациентов: гемодиализ – 152, перитонеальный диализ – 38, оба метода – 29; повторная трансплантация почки выполнена 9 пациентам. Длительность заместительной почечной терапии до трансплантации почки, включая первую, колебалась от 0 мес. (додиализная трансплантация почки) до 23 лет, медиана 18 мес. (Q1-Q3: 9;38). Продолжительность посттрансплантационного периода составила 12-96 мес., медиана 42 мес. (Q1-Q3: 21;73). В раннем и отдаленном послеоперационном периоде использованы общепринятые схемы иммуносупрессивной терапии. Треть пациентов в нерегулярном режиме принимали нативную форму и синтетические (неселективные) аналоги витамина D, трое – цинакальцет (of label) при гиперкальциемии, обусловленной третичным ГПТ (отказывались от оперативного лечения). Ретроспективный анализ состояния минерального и костного обмена до трансплантации почки и через три мес. после операции проведен у 197 человек, пациенты

с отсутствием ключевых биохимических параметров ГПТ в данный период были исключены из исследования.

Биохимическое исследование включало определение сывороточных концентраций ПТГ, кальция, фосфора, активности общей щелочной фосфатазы (ЩФ), альбумина и креатинина стандартными методиками. Скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) рассчитывалась по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), стратификация стадий ХБП проводилась по уровню рСКФ [22].

Статистический анализ материала выполнен с использованием программы GraphPad v.8.0.1. Форма распределения признаков оценена по тесту Колмогорова-Смирнова. Описание количественных признаков при нормальном распределении представлено в виде среднеарифметического значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), при асимметричном – в виде медианы, 25% и 75% квартилей [Me (Q25–Q75)]. Качественные признаки представлены в виде абсолютных чисел (n) и долей (%). Для сравнения количественных данных использованы критерий Манна-Уитни и критерий Стьюдента, для качественных признаков – критерий χ -квадрат. Оценка силы связи между количественными признаками проведена с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использован параметр относительного риска (ОР) с расчетом границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты

На момент исследования ключевых биохимических маркеров ГПТ пациенты имели различную функцию почечного трансплантата: рСКФ колебалась от 117 до 15 мл/мин, медиана 51 мл/мин (Q1-Q3: 39;65). Функция трансплантированной почки, соответствующая ХБП 1(Г) ст. определялась у 8 (3,5%), ХБП 2(Г) ст. – у 78 (33,9%), ХБП 3(Г) ст. – у 113 (49,1%) и ХБП 4(Г) ст. – у 31 (13,5%) пациентов. Сывороточный уровень ПТГ находился в широком диапазоне – 14-670 пг/мл, медиана 120 пг/мл (Q1-Q3: 89;189). Медиана ПТГ крови у пациентов с ХБП 1-2(Г) ст. была сопоставимой соответственно 99 пг/мл (Q1-Q3: 76;120) и 98 пг/мл (Q1-Q3: 79;123), у пациентов с ХБП 3Г ст. и ХБП 4Г ст. – значительно выше: соответственно 120 пг/мл – Q1-Q3: 89;180, $p=0,012$ по отношению к пациентам с ХБП 1-2(Г) и 267 пг/мл – Q1-Q3: 170;328, $p<0,001$ по отношению к пациентам с ХБП 1-2(Г) и с ХБП 3(Г) (рис. 1). При использовании целевых значений ПТГ, обозначенных в национальных клинических рекомендациях [23], частота посттрансплантационного ГПТ

в целом по группе реципиентов составила 86,1% и не различалась при удовлетворительной и сниженной функции почечного трансплантата ($p>0,05$) (рис. 2). При использовании в качестве диагностического «порога» посттрансплантационного ГПТ сывороточного уровня ПТГ >130 пг/мл (удвоенная верхняя граница референсного интервала [8-10]) частота заболевания составила 38,7%, причем она четко зависела от функции почечного трансплантата: ГПТ определялся у 19,8% пациентов с удовлетворительной функцией почечного трансплантата (рСКФ ≥ 60 мл/мин), у 38,1% и 93,5% у пациентов с ХБП 3(Г) ст. и ХБП 4(Г) ст. ($p<0,001$) (рис. 2).

Анализ распространенности ГПТ у пациентов с различной длительностью посттрансплантационного периода показал следующее. ГПТ (ПТГ >130 пг/мл) одинаково часто диагностировался на втором, третьем, четвертом и пятом годах после пересадки почки, т.е. на протяжении первых пяти лет в среднем 30,3% пациентов имели повышенную функцию ОЩЖ. У пациентов с длительностью посттрансплантационного периода более 5 лет ГПТ встречался чаще – 54,7% ($p<0,001$). В этой же группе и доля пациентов со сниженной функцией почечного трансплантата была значимо выше – 77,3% против 55,5% среди пациентов с длительностью посттрансплантационного периода один-пять лет ($p=0,002$) (табл. 1). При проведении однофакторного корреляционного анализа установлена обратная зависимость между сывороточным ПТГ и рСКФ и прямая – между сывороточными ПТГ и креатинином ($p<0,001$).

Сывороточные концентрации общего кальция, фосфора и активности ЩФ у подавляющего боль-

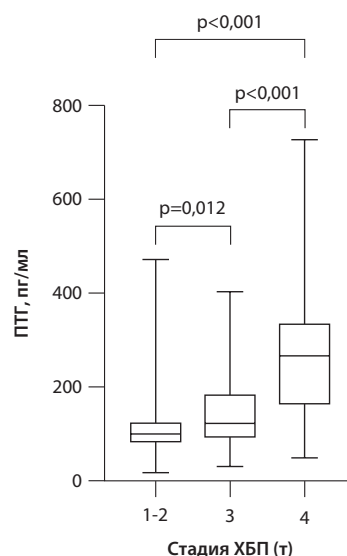


Рис. 1. Сывороточный уровень ПТГ у реципиентов с различной функцией почечного трансплантата

Fig. 1. Serum PTH level in recipients with different renal graft function

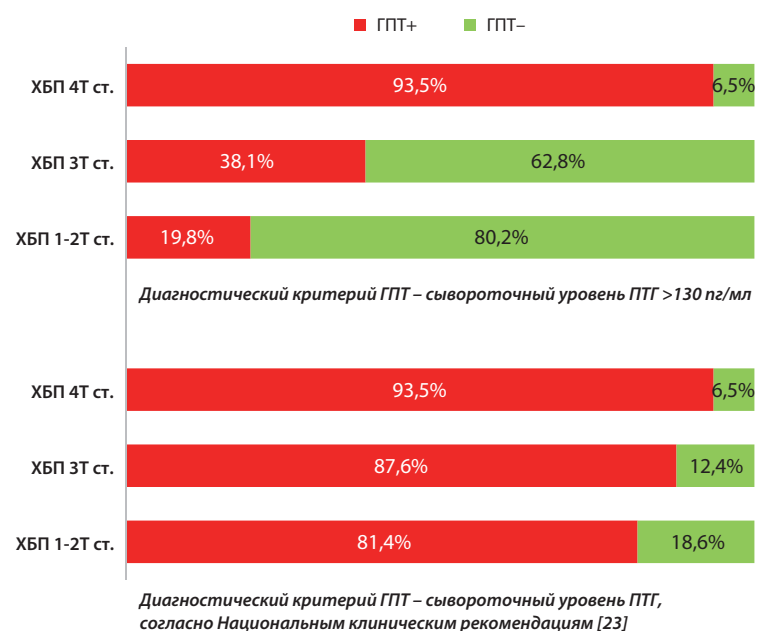


Рис. 2. Частота посттрансплантационного ГПТ в зависимости от диагностического критерия сывороточного ПТГ

Fig. 2. Frequency of post-transplant HPT depending on diagnostic criterion of serum PTH

пшнства пациентов находились в нормальном диапазоне значений для локальной лаборатории, составив соответственно $2,5 \pm 0,1$ ммоль/л, $1,08 \pm 0,15$ ммоль/л, и 98 ± 26 ед/л (норма 40-150 ед/л). Легкая гиперкальциемия (2,7-2,8 ммоль/л) регистрировалась у 26 (11,3%) пациентов (24 из них принимали нативную форму или синтетический неселективный аналог витамина D по поводу вторичного ГПТ, двое имели третичный ГПТ); гипофосфатемия (менее 0,81 ммоль/л) имели 22 (9,6%), гиперфосфатемия (более 1,45 ммоль/л) – 5 (2,2%) пациентов; повышение активности ЩФ (общей) определялось у 11 (4,8%) пациентов. Реципиенты с функцией почечного трансплантата, соответствующей ХБП 4 ст., имели наибольшие отклонения в указанных параметрах (табл. 2). Корреляционный анализ не выявил

взаимосвязи сывороточной концентрации ПТГ с сывороточными концентрациями кальция и фосфора, определялась прямая ассоциация между сывороточным уровнем ПТГ и активностью ЩФ крови ($p=0,006$).

Следующим этапом нашего исследования явился ретроспективный анализ функции ОЩЖ у 197 пациентов до трансплантации почки и через 3 месяца после операции. Дооперационный уровень ПТГ крови у этих пациентов колебался в пределах 110-2500 пг/мл, медиана составили 380 пг/мл, (Q1-Q3: 251; 618). Согласно отечественным клиническим рекомендациям [23] и ранее опубликованным клиническим практическим рекомендациям по метаболизму кости и патологии скелета при хронических заболеваниях почек (K/DOQI) [22], ГПТ имели 122 (61,9%) пациентов; при целевом уровне сывороточного ПТГ, рекомендуемом клиническими практическими рекомендациями по диагностике, оценке, профилактике и лечению минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек (KDIGO) [24], ГПТ диагностировался у 56 (28,4%) пациентов; у 14 (7,1%) пациентов сывороточный ПТГ превышал 1000 пг/мл (рис. 3).

Через 3 месяца после трансплантации почки сывороточный ПТГ находился в диапазоне от 41 до 900 пг/мл, медиана 178 пг/мл (Q1-Q3: 120; 250). Только треть – 68 (34,5%) – пациентов достигли уровня ПТГ крови равное/менее 130 пг/мл. Снижение сывороточного ПТГ в течение первых трех месяцев колебалось от нескольких процентов до нескольких десятков процентов (6-92%), медиана 50% (Q1-Q3: 34; 68). Степень снижения ПТГ крови в течение первых послеоперационных месяцев находилась в прямой корреляционной связи с уровнем сывороточного ПТГ до операции ($p<0,001$) и рСКФ к концу третьего месяца после трансплантации почки ($p=0,026$) и обратной – с днем регистрации

Таблица 1 | Table 1

Функция ОЩЖ и почечного трансплантата в зависимости от длительности посттрансплантационного периода
Function of the parathyroid glands and renal graft depending on the duration of the post-transplant period

Период после трансплантации почки	Число пациентов, n (%)		
	Всего	ГПТ (ПТГ>130 пг/мл)	рСКФ<60 мл/мин
12-24 мес.	76 (49,0%)	23 (30,3%)	45 (59,2%)
25-36 мес.	32 (20,6%)	12 (37,5%)	20 (62,5%)
37-48 мес.	15 (9,8%)	4 (26,7%)	8 (53,3%)
49-60 мес.	32 (20,6%)	8 (25,0%)	13 (40,6%)
Всего менее/равно 60 мес.	155 (100%)	47 (30,3%)	86 (55,5%)
Всего более 60 мес.	75 (100%)	41 (54,7%)*	58 (77,3%)*
Всего	230 (100%)	88 (38,3%)	144 (62,6%)

* различия достоверны по отношению ко всем пациентам с длительностью посттрансплантационного периода менее 60 мес.

* differences are significant in relation to all patients with a post-transplantation period of less than 60 months

Таблица 2 | Table 2

Содержание общего кальция, фосфора и активность ЩФ в крови у реципиентов с ХБП 1-4(Т) ст.
Serum calcium, phosphorus and alkaline phosphatase activity in recipients with CKD 1-4 (KT) st.

Показатель	ХБП 1-2 (Т) ст. (n=86)	ХБП 3 (Т) ст. (n=113)	ХБП 4 (Т) ст. (n=31)
Общий кальций (норма 2,2-2,6), ммоль/л (M±m)	2,4±0,1	2,5±0,1	2,5±0,1
Гиперкальциемия (>2,6 ммоль/л), n (%)	4 (4,7)	18 (15,9) <i>p</i> ₁ =0,022	4 (12,9)
Фосфор (норма 0,81-1,45), ммоль/л (M±m)	1,07±0,13	1,06±0,15	1,16±0,19 <i>p</i> ₁ =0,032 <i>p</i> ₂ =0,014
Гипофосфатемия (<0,81 ммоль/л), n (%)	5 (5,8)	14 (12,4)	3 (9,7)
Гиперфосфатемия (>1,45 ммоль/л), n (%)	0	0	5 (16,1) <i>p</i> ₁ =0,001
ЩФ (норма 40-150 ед/л), ед/л (M±m)	94±23	96±25	115±34 <i>p</i> ₁ =0,016 <i>p</i> ₂ =0,022
Гиперферментемия (>150 ед/л), n (%)	1 (1,2)	4 (3,5)	6 (19,4) <i>p</i> ₁ =0,001 <i>p</i> ₂ =0,008

*p*₁ – достоверность различия по отношению к пациентам с ХБП 1-2 (Т) ст.; *p*₂ – достоверность различия по отношению к пациентам с ХБП 3 (Т) ст.
KT – kidney transplantation; *p*₁ – significance of the difference in relation to patients with CKD 1-2 (KT) stage; *p*₂ – significance of the difference in relation to patients with CKD 3 (KT) stage

минимального сывороточного креатинина (*p*=0,007) и уровнем сывороточного креатинина к концу третьего месяца после трансплантации почки (*p*=0,028). Мы сравнили две группы пациентов в зависимости от степени снижения сывороточного ПТГ к третьему месяцу после трансплантации почки. В первую группу включены 100 пациентов, у которых сывороточный ПТГ снизился до менее/равно медианы (≤50%), во вторую – 97 пациентов, снизившие сывороточный ПТГ более медианы (>50%) (табл. 3). Оказалось, что пациенты с меньшим снижением сывороточного ПТГ в течение первых трех месяцев по сравнению с пациентами второй группы имели более длительный период восстановления функции трансплантированной почки, на что указывали частота послеоперационного острого канальцевого некроза и период достижения минимальной концентрации креатинина крови. По результатам определения сывороточного креатинина и рСКФ к концу третьего месяца эти пациенты также имели и худшую функцию почечного трансплантата. Несмотря на то, что у пациентов первой группы реже диагностиро-

вался претрансплантационный ГПГ, через три месяца после операции сывороточный ПТГ у них был выше, а целевой уровень гормона регистрировался лишь в 21% случаев, в то время как во второй группе его имели почти половина пациентов.

Сывороточная концентрация фосфора до трансплантации почки находилась в диапазоне 1,03-3,27 ммоль/л, гиперфосфатемия регистрировалась почти у половины пациентов при целевом диапазоне сывороточного фосфора 1,13-1,78 ммоль/л [22] и более, чем у половины – при целевом диапазоне – 0,87-1,49 ммоль/л [24]. Фосфор крови, превышающий 1,78 ммоль/л, имел место у 27 (39,7%) пациентов, с нормализовавшейся функцией ОЩЖ через три месяца после трансплантации почки, и у 75 (58,1%) пациентов, сохранивших уровень ПТГ выше 130 пг/мл через три месяца после трансплантации почки (*p*=0,021). У подавляющего большинства пациентов определялся целевой уровень сывороточного кальция. Повышенный уровень активности ЩФ (1,5-2,5 верхние границы референсного диапазона) имели 14 пациентов. Через три месяца

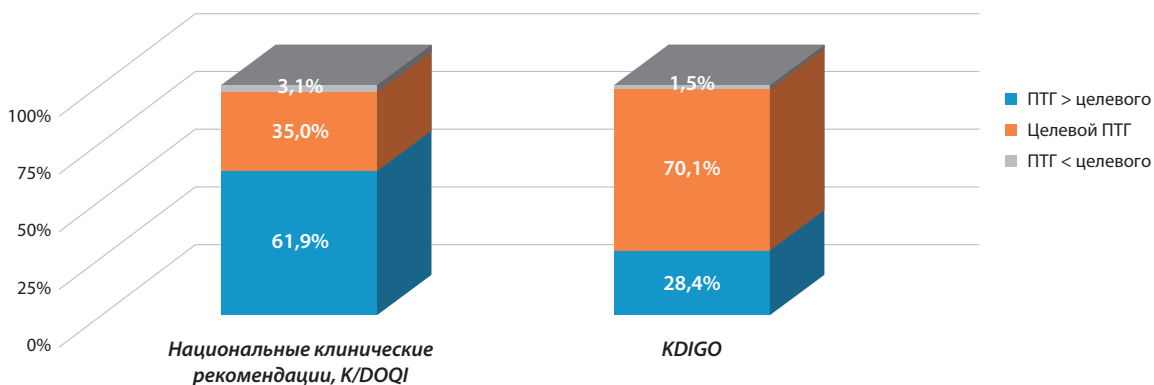


Рис. 3. Сывороточный уровень ПТГ у пациентов до трансплантации почки

Fig. 3. Serum PTH level in kidney pre-transplant patients

Таблица 3 | Table 3

Характеристика реципиентов в зависимости от степени снижения ПТГ крови в течение первых трех месяцев после трансплантации почки

Characteristics of recipients depending on the degree of decrease in blood PTH during the first three months after kidney transplantation

Параметр	Пациенты со снижением ПТГ крови		
	≤50% (n=100)	>50% (n=97)	p
ПТГ крови до трансплантации почки, пг/мл [Ме (Q1-Q3)]	300 (224; 489)	515 (318; 780)	<0,001
ПТГ >585 пг/мл, n (%)	15 (15,0)	41,2	<0,001
ПТГ крови через три мес. после трансплантации почки, пг/мл [Ме (Q1-Q3)]	200 (150; 300)	143 (106; 197)	<0,001
ПТГ >130 пг/мл, n (%)	79 (79,0)	50 (48,5)	<0,001
Минимальный креатинин крови после трансплантации почки, день [Ме (Q1-Q3)]	7 (5; 15)	5 (3; 12)	0,027
Отсроченная функция почечного трансплантата, n (%)	52 (52,0)	36 (37,1)	0,05
Креатинин крови через три мес. после трансплантации почки, мкмоль/л [Ме (Q1-Q3)]	117 (90; 140)	110 (80; 130)	0,057
pСКФ через три мес. после трансплантации почки, мл/мин [Ме (Q1-Q3)]	58 (46; 74)	63 (49; 92)	0,03
pСКФ <60 мл/мин через три мес. после трансплантации почки, n (%)	52 (52,0)	35 (36,1)	0,035

после трансплантации почки наибольшее изменение касались сывороточного фосфора – у большинства пациентов его уровень достигал референсного интервала, у четверти – регистрировалась гипофосфатемия. Стойкую гиперкальциемию имели семеро пациентов с тяжелым дотрансплантационным ГПТ (табл. 4). Не установлена ассоциативная связь между сывороточными концентрациями кальция, фосфора и ПТГ как до операции, так и к концу третьего месяца после трансплантации почки; прямая корреляционная зависимость имела место между сывороточной концентрацией ПТГ и активностью ЩФ ($p < 0,001$ и $p = 0,0028$ соответственно до и через 3 мес. после операции). Корреляционная зависимость слабой силы определялась также между сывороточной концентрацией ПТГ до трансплантации почки и продолжительностью предшествующей операции диализной терапии ($p = 0,031$) и отсутствовала между сывороточной концентрацией ПТГ через три месяца после трансплантации почки и длительностью предшествующей операции диализной терапии.

Для установления факторов, предрасполагающих к достижению целевого уровня ПТГ через три месяца после трансплантации почки, реципиенты были разделены на две группы: в 1-ю группу вклю-

чены 68 пациентов, достигших уровня сывороточного ПТГ ≤ 130 пг/мл, медиана 105 пг/мл (Q1-Q3: 90; 120); во 2-ю группу – 129 пациентов с сывороточным ПТГ > 130 пг/мл, медиана 220 пг/мл (Q1-Q3: 180; 296) (табл. 5). Группы пациентов не различались по полу, возрасту, индексу массы тела, длительности предшествующей трансплантации почки диализной терапии. Различия касались претрансплантационных сывороточных концентраций ПТГ и фосфора, степени снижения ПТГ крови на протяжении трех послеоперационных месяцев, сывороточной концентрации креатинина и pСКФ к концу третьего месяца после трансплантации почки, а также дня достижения минимального послеоперационного значения креатинина крови. Факторы, предрасполагающие к нормализации ПТГ через три месяца после трансплантации почки, представлены в табл. 5. Решающее значение в снижении ПТГ крови до целевого диапазона и нормализации функции ОЩЖ через три месяца после трансплантации почки имели поддержание целевого сывороточного уровня ПТГ и фосфора в дотрансплантационном периоде, а также немедленная и удовлетворительная (pСКФ > 60) функция почечного трансплантата после операции.

Таблица 4 | Table 4

Содержание сывороточного кальция, фосфора и активности щелочной фосфатазы у пациентов до и через три месяца после трансплантации почки

Serum calcium, phosphorus, and alkaline phosphatase activity in patients before and three months after kidney transplantation

Параметр	До трансплантации почки (n=197)	Через 3 мес. после трансплантации почки (n=197)	p
Фосфор крови, ммоль/л (M±m)	1,97±0,43	1,05±0,19	<0,001
Гиперфосфатемия (>1,49 ммоль/л), n (%) [24]	143 (72,6)	1 (0,5)	<0,001
Гипофосфатемия (<0,87 ммоль/л), n (%) [24]	0	46 (23,4)	<0,001
Гиперфосфатемия (>1,78 ммоль/л), n (%) [22]	102 (51,8)	0	<0,001
Гипофосфатемия (<1,13 ммоль/л), n (%) [22]	8 (4,1)	-	
Общий кальций крови, ммоль/л (M±m)	2,3±0,1	2,4±0,1	0,005
Гиперкальциемия (>2,6 ммоль/л), n (%)	5 (2,5)	8 (4,1)	>0,05
Гипокальциемия, (<2,1 ммоль/л), n (%)	3 (1,5)	0	>0,05
Повышенная активность ЩФ крови, n (%)	15 (7,6)	9 (4,6)	>0,05

Таблица 5 | Table 5

Факторы, предрасполагающие к нормализации ПТГ через три месяца после трансплантации почки
Factors predisposing to PTH normalization three months after kidney transplantation

Фактор	Пациенты через 3 мес. (n=197)		
	ПТГ ≤130 пг/мл (n=68)	ПТГ >130 пг/мл (n=129)	Оценки
Пол, М/Ж, n (%)	32/36 (47/53)	66/63 (51/49)	>0,05
Возраст, лет [Ме (Q1-Q3)]	45 (37; 55)	45 (35; 52)	>0,05
Продолжительность диализной терапии, мес. [Ме (Q1-Q3)]	15,1 (13,6; 21,1)	19,1 (17,0; 24,8)	>0,05
Индекс массы тела, кг/м ² [Ме (Q1-Q3)]	23,9 (20,8; 27,1)	24,1 (21,3; 26,6)	>0,05
ПТГ крови до трансплантации почки, пг/мл [Ме (Q1-Q3)]	260 (189; 402)	489 (302; 601)	p<0,001
ПТГ крови <585 пг/мл, n (%)	60 (88,2)	81 (62,8)	ОР 1,41 [1,19; 1,66] p<0,0003
Снижение ПТГ крови в течение трех мес., % [Ме (Q1-Q3)]	60 (49; 72)	47 (29; 63)	p<0,001
Снижение ПТГ крови в течение трех мес. более 50%, n (%)	47 (69,1)	50 (38,8)	ОР 1,78 [1,36; 2,34] p<0,0001
Фосфор крови до трансплантации почки, ммоль/л [Ме (Q1-Q3)]	1,79±0,33	2,05±0,37	p=0,021
Фосфор крови <1,78 ммоль/л до трансплантации почки, n (%)	41 (60,3)	54 (41,9)	ОР 1,44 [1,08; 1,90] p=0,014
Немедленная функция почечного трансплантата, n (%)	49 (72,1)	60 (46,5)	ОР 1,55 [1,22; 1,96] p=0,0006
Минимальный послеоперационный креатинин крови, день [Ме (Q1-Q3)]	5 (3; 9)	7 (5; 17)	p<0,001
Креатинин крови к концу третьего месяца после операции, мкмоль/л [Ме (Q1-Q3)]	105 (76; 120)	116 (90; 140)	p=0,011
pСКФ к концу третьего месяца после операции, мл/мин [Ме (Q1-Q3)]	64 (54; 96)	58 (46; 75)	p=0,038
pСКФ ≥60 мл/мин к концу третьего месяца после операции, n (%)	46 (67,6)	64 (49,6)	ОР 1,36 [1,06; 1,73] p=0,015

Обсуждение

Проведенные биохимический скрининг и ретроспективный анализ ключевых маркеров ГПТ у пациентов после и до трансплантации почки дают представление о распространенности заболевания в послеоперационном периоде при различной продолжительности функционирования почечного трансплантата и о факторах, предрасполагающих к нормализации функции ОЩЖ в ранние сроки после операции. Следует подчеркнуть, что отсутствие четко определенного оптимального ПТГ в посттрансплантационном периоде в отличие от гемодиализной и диализной популяций, а также использование различного диагностического порога ПТГ осложняют сравнение и объясняют разброс данных о частоте ГПТ в центрах трансплантации почки [5, 8-13]. Результаты нашего исследования демонстрируют, что, если ориентироваться на такой же целевой диапазон ПТГ, как и у пациентов с ХБП, частота ГПТ приближается к 100% даже у реципиентов с удовлетворительной функцией почечного трансплантата. Поэтому мы, как и большинство исследователей, опираясь на предположение, что после трансплантации почки аномальный кальциемический ответ кости на действие ПТГ, возникший у пациентов с ХБП, полностью не исчезает и несколько повышенный уровень ПТГ при нормальной функции почечного трансплантата может сохранить необходимую активность обмена костной ткани, для

диагностики устойчивого посттрансплантационного ГПТ использовали уровень ПТГ в крови более 130 пг/мл (удвоенный верхний предел референсного интервала) [8, 16, 25].

Наибольшая доля пациентов с повышенным сывороточным уровнем ПТГ (>130 пг/мл) регистрируется в первый посттрансплантационный год – в нашем случае через три месяца после операции она составила 65,5%, чуть меньшую в этот же срок частоту ГПТ наблюдали Perrin P. и соавт. [8] – 48,2%. В реальной клинической практике необходимо помнить, что высокий уровень ПТГ крови через три месяца после операции является независимым предиктором ухудшения функции почки в течение первых трех лет, а также независимым предиктором общей смертности и смертности реципиентов с функционирующим почечным трансплантатом [26]. Результаты нашего исследования свидетельствуют, что нормализация функции ОЩЖ и снижение сывороточного ПТГ до целевого диапазона через три месяца после трансплантации почки определяется несколькими до- и послеоперационными факторами. В первом случае – это отсутствие ГПТ и гиперфосфатемии, во втором – немедленная и удовлетворительная (pСКФ>60) функция почечного трансплантата.

Повышенный синтез и секреция ПТГ – вторичный ГПТ – являются закономерным и давно известным осложнением у пациентов с ХБП. Недостаточность/дефицит активной формы вита-

мина D (D-гормона), положительный фосфорный баланс организма, гипокальциемия и избыточный уровень фактора роста фибробластов 23 (ФРФ23) в крови, развивающиеся по мере прогрессирования ХБП, стимулируют гиперфункцию ОЩЖ и формирование вторичного ГПТ. К моменту трансплантации почки до половины всех пациентов имеют минерально-костные нарушения, ассоциированные с ХБП, включая различной степени тяжести ГПТ – заболевание, протекающее с поражением многих органов и систем органов [1]. Проведенный нами ретроспективный анализ функции ОЩЖ и тесно с ней связанного состояния кальций-фосфорного обмена подтверждает сказанное. В зависимости от того какой целевой диапазон ПТГ использован в качестве диагностического критерия [22, 24], до четверти-половины наблюдаемых пациентов имели вторичный ГПТ на этапе подготовки к трансплантации почки, некоторые пациенты – тяжелого течения.

Наличие вторичного ГПТ в дооперационном периоде – важнейший фактор риска персистенции ГПТ после трансплантации почки во взрослой и в детской популяции. Такое заключение нашло подтверждение в серии исследований [27-31]. В частности, оно убедительно продемонстрировано в работах Perrin P. и соавт. [27] и García V. и соавт. [28], показавших, что у пациентов с дооперационным целевым уровнем ПТГ (150-300 пг/мл) по сравнению с пациентами, имевшими ПТГ >300 пг/мл уровень ПТГ крови после операции был ниже, у них реже диагностировался посттрансплантационный ГПТ (ПТГ >130 пг/мл) и они в меньшей степени нуждались в его лечении. Исходя из этого авторы предлагают придерживаться целевого уровня ПТГ крови у кандидатов на трансплантацию почки в интервале 150-300 пг/мл, который обозначен в клинических практических рекомендациях по метаболизму кости и патологии скелета при хронических заболеваниях почек (K/DOQI) [22]. Некоторые центры трансплантации почки США солидарны с таким мнением, указывая на то, что сывороточный ПТГ более 800 пг/мл может поставить под угрозу выживаемость трансплантированной почки, делая операцию абсолютно или относительно противопоказанной [32]. Полученные нами данные созвучны с опубликованными: поддержание целевого уровня ПТГ крови до трансплантации почки способствовало нормализации функции ОЩЖ уже в первые послеоперационные месяцы, которая наступала в 1,4 раза чаще, чем у пациентов с некомпенсированным вторичным ГПТ на этапе диализной терапии. Дело в том, что восстановление экспрессии кальций-чувствительных и витамин-D рецепторов в ОЩЖ с последующим уменьшением её размеров происходит медленно и только при диффузной гиперплазии железы, в случае же формирования диффузно-узловой гиперплазии ОЩЖ, проявляющейся, как правило,

трудно корригируемым ГПТ, полной регрессии увеличенных желез не наблюдается [5, 31]. С клинической точки зрения у пациентов с некомпенсированным вторичным ГПТ и визуализацией увеличенных ОЩЖ с определенной степенью вероятности следует ожидать персистенции заболевания после трансплантации почки. Другой важный момент – это установленная связь между повышенным предтрансплантационным сывороточным уровнем ПТГ и последующим развитием дисфункции почечного трансплантата, в то время как выполненная перед трансплантацией почки ПТЭ ассоциировалась с лучшей его выживаемостью [33, 34].

Уровень ПТГ крови до трансплантации почки и формирование вторичного ГПТ тесно связаны с длительностью предшествующей диализной терапии. Последняя, по данным некоторых авторов, ассоциируется и с сывороточным уровнем ПТГ в первый год после трансплантации почки, выступая еще одним фактором риска персистенции ГПТ у реципиентов почечного трансплантата [10, 20, 31, 35, 36]. В нашем исследовании определялась прямая ассоциативная связь слабой силы между продолжительностью диализа и сывороточной концентрацией ПТГ до трансплантации почки, но корреляционная зависимость между продолжительностью диализа и посттрансплантационным (через три месяца) сывороточным уровнем ПТГ отсутствовала.

Известно, что одним из стимулирующих функцию ОЩЖ агентов у пациентов с ХБП является гиперфосфатемия, которая сама по себе может поддерживаться ГПТом за счет усиления процесса резорбции кости [1-3]. Гиперфосфатемия относится распространенным нарушениям минерального обмена на этапе диализной терапии. Более, чем у половины наблюдаемых пациентов сывороточный фосфор до трансплантации почки превышал целевые значения, обозначенные в клинических рекомендациях [22-24]. По отдельным сообщениям дотрансплантационная гиперфосфатемия выступает самостоятельным независимым фактором риска ГПТ у пациентов, перенесших трансплантацию почки [31]. В нашем случае отсутствие гиперфосфатемии и поддержание дооперационного целевого уровня сывороточного фосфора уменьшали в 1,4 раза риск персистенции ГПТ в первые месяцы после трансплантации почки.

Успешная коррекция ГПТ и гиперфосфатемии у пациентов, ожидающих трансплантацию почки – действенный путь к снижению персистенции ГПТ после операции. В настоящее время нефрологи имеют хорошие возможности медикаментозной, а при необходимости и хирургической коррекции вторичного ГПТ у диализных пациентов [1]. Примечательно, что коррекция ГПТ и коррекция гиперфосфатемии тесно связаны между собой и дополняют друг друга. Комбинированное назначение подавляющих гиперфункцию ОЩЖ лекарственных средств

и фосфат-связывающих препаратов представляет собой важную составляющую современной стратегии медикаментозного контроля гиперфосфатемии [37].

Следует отметить, что в последние несколько лет в нашем центре прослеживается положительная динамика в отношении доли пациентов, ожидающих трансплантацию почки и страдающих тяжелым ГПТ, хотя пациенты с недостаточно компенсированным вторичным ГПТ иногда оперируются. Опыт нашего центра показывает, что важное значение для контроля дооперационного ГПТ и гиперфосфатемии имеет динамическое наблюдение кандидатов на трансплантацию почки, которое включает регулярное обследование и тщательную коррекцию этих нарушений. Результат от внедрения подобной тактики очевиден – число пациентов в листе ожидания трансплантации почки, имеющих недостаточно компенсированный ГПТ и гиперфосфатемии, сократилось. Думается, что тщательный контроль функции ОЩЖ и сывороточного фосфора, использование современных лекарственных средств для лечения вторичного ГПТ и гиперфосфатемии, а также динамическое наблюдение кандидатов на трансплантацию почки в будущем уменьшат и частоту вторичного ГПТ и, соответственно, риск его персистенции после трансплантации почки.

Другой фактор риска персистенции ГПТ в ранние сроки после трансплантации почки, убедительно показанный в нашем исследовании, это исходная субоптимальная или отсроченная функция почечного трансплантата. У этих пациентов нормализация функции ОЩЖ замедляется и велика вероятность посттрансплантационного ГПТ, даже если до операции ГПТ крови был не очень высоким. Подтверждением влияния функции почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде на развитие и/или прогрессирование ГПТ служит обнаруженная Lou I. и соавт. [5] закономерность – у пациентов с трансплантированной почкой от живого донора функция ОЩЖ восстанавливается быстрее и лучше.

Снижение и стабилизация функциональной активности ОЩЖ у пациентов, перенесших трансплантацию почки, происходит медленно и наступает, как правило, через один-два года [5, 30]. По нашим данным в первое пятилетие посттрансплантационного периода ГПТ встречался у 30,3% пациентов, в более поздние сроки в 1,8 раза чаще – у 54,7% пациентов. Из них только у трети, отказывающихся от оперативного лечения, имел место подтвержденный третичный ГПТ. Серия зарубежных исследований, анализирующая распространенность посттрансплантационного ГПТ, приводит похожие данные [6, 7]. В то же время, отдельные исследования сообщают о меньшей его частоте – всего о 9,2%-10,7%-14%, не детализируя вариант течения – третичный и/или вторичный [11, 35].

Снижение функции почечного трансплантата является основной причиной повышенного синтеза

ГПТ и увеличения частоты ГПТ (вторичного) в отдаленные сроки после операции. Об этом свидетельствует соотношение доли реципиентов с ГПТ и доли пациентов, имеющих функцию почечного трансплантата, соответствующую ХБП 3-4 ст. – 30,3% и 55,5% в первое пятилетие после операции и 54,7% и 77,3% спустя пять лет. Механизмы формирования ГПТ в этом случае те же, что и у пациентов с прогрессированием ХБП, описанные выше. Мнение о том, что функция почечного трансплантата остается главной доминантой ГПТ на всем протяжении посттрансплантационного периода, придерживают и другие исследователи [30].

В нескольких исследованиях была продемонстрирована связь избыточной массы тела у реципиентов почечного трансплантата с персистенцией ГПТ [5, 8, 30]. Возможным объяснением этой связи является ранее установленный факт, что ГПТ, диагностируемый при ожирении, не является следствием дефицита витамина D и сниженной функции почек, а напрямую связан с избыточным синтезом лептина [38, 39]. Однако в нашем исследовании подобная закономерность не была установлена; она также отсутствует и в исследовании Yamamoto T. и соавт. [36], наблюдавших реципиентов почечного трансплантата с третичным ГПТ. Продолжается дискуссия в отношении ещё одного потенциального фактора, способного стимулировать функцию ОЩЖ у реципиентов почечного трансплантата – недостаточности/дефицита витамина D. В некоторых исследованиях установлена тесная взаимосвязь сывороточного уровня кальцидиола с ГПТ, значительное и стабильное снижение последнего без гиперкальциемии и ухудшения функции почечного трансплантата при еженедельном введении холекальциферола, в то время как в других исследованиях подобной связи обнаружено не было [7, 8, 12, 20, 21, 40, 41]. Таким образом, известен целый ряд факторов как на предшествующем трансплантации почки этапе, так и после операции, способных принять участие в персистенции или развитии *de novo* ГПТ у реципиентов почечного трансплантата. Знание этих факторов будет способствовать правильному выбору лечебно-профилактической тактики при посттрансплантационном ГПТ.

Обращает внимание наличие стойкой положительной ассоциации между сывороточным ГПТ и активностью ЩФ (общей) крови – маркера ремоделирования кости – у пациентов на этапе диализной терапии, в ранние и отдаленные сроки после трансплантации почки. Наличие такой связи свидетельствует об информативности ЩФ (общей) – доступного в широкой клинической практике параметра – для диагностики развития свойственной ГПТ высокообменной костной болезни. Кроме того, в последние годы установлена строгая зависимость между высокими значениями активности ЩФ и риском костных переломов и летальных ис-

ходов у пациентов с ХБП. Поэтому потребность в определении других биохимических маркеров костного метаболизма практически не возникает [42, 43].

Заключение

ГПТ является достаточно распространенной патологией среди пациентов с ХБП, перенесших трансплантацию почки. Достижение целевого уровня ПТТ в ранние сроки после операции – через три месяца – регистрируется у трети пациентов. Факторами, способствующими нормализации функции ОЩЖ выступают отсутствие вторичного ГПТ и гиперфосфатемии в предтрансплантационном периоде, немедленная и удовлетворительная (рСКФ>60) функция почечного трансплантата после операции.

В первое пятилетие посттрансплантационного периода ГПТ встречается у 30,3% реципиентов. В последующие годы увеличение частоты заболевания до 54,7% ассоциировано с ухудшением функции почечного трансплантата. Высокая распространенность ГПТ в центрах трансплантации почки подчеркивает важность динамического мониторинга функции ОЩЖ и связанной с ней параметров минерального и костного обменов. Необходимость регулярного лабораторного обследования диктуется также отсутствием ранних клинических проявлений ГПТ и неблагоприятным его влиянием на выживаемость трансплантированной почки и пациентов.

Ограничения. Наше исследование является первым крупным отечественным анализом, оценившим функцию ОЩЖ, распространенность ГПТ и состояние кальций-фосфорного обмена у пациентов перед трансплантацией почки, в ранние и отдаленные сроки после её проведения. К ограничениям исследования относится ретроспективный характер фрагмента, в котором представлен анализ параметров минерально-костного обмена у пациентов до трансплантации почки. Кроме того, исследование выполнено на базе одного центра, что не позволяет полностью экстраполировать полученные данные на другие центры диализа и трансплантации почки. Представленные данные имеют важное клиническое значение в качестве стартового отечественного исследования для продолжения анализа распространенности и факторов риска персистенции/развития посттрансплантационного ГПТ в большей популяции для совершенствования клинических рекомендаций по профилактике и лечению данного заболевания у реципиентов почечного трансплантата.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interest

Список литературы

1. *Messa P., Alfieri C.M.* Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism. Brandi ML (ed): Parathyroid Disorders. Focusing on Unmet Needs. Front Horm Res. Basel, Karger, 2019; 51: 91-108. DOI: 10.1159/000491041
2. *Cunningham J., Locatelli F., Rodriguez M.* Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression and therapeutic options. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 913-921. DOI: 10.2215/CJN.06040710.
3. *Jamal S.A., Miller P.D.* Secondary and tertiary hyperparathyroidism. J Clin Densitometry: Assessment of Skeletal Health 2013; 16 (1): 64-68. DOI: 101016/j.jocd.2012.11.012.
4. *Cianciolo G., Galassi A., Capelli I. et al.* Vitamin D in kidney transplant recipients: mechanisms and therapy. Am J Nephrol 2016; 43: 397-407. DOI: 10.1159/000446863
5. *Lou I., Foley D., Odorico S.K. et al.* How well does renal transplantation cure hyperparathyroidism. Ann Surg 2015; 262 (4): 653-659. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001431.
6. *Garcia-Padilla P.K., Quijano J.E., Navarro K., Gonzalez C.G.* Behavior of bone mineral metabolism in renal post-transplantation patients with severe hyperparathyroidism. Transplant Proc 2020; 52: 1143-1146. DOI: 10.1016/j.transproceed.2020.01.055
7. *Balcázar-Hernández L., Vargas-Ortega G., González-Virila B., Cruz-López M., Rodríguez-Gómez R., Espinoza-Pérez R. et al.* Biochemical characteristics of bone mineral metabolism before and throughout the first year after kidney transplantation, persistent hyperparathyroidism, and risk factors in a Latin Population. International Journal of Endocrinology 2020; Article ID 6913506, 7 pages. DOI: 10.1155/2020/6913506
8. *Perrin P., Caillard S., Javier R.M. et al.* Persistent hyperparathyroidism is a major risk factor for fractures in the five years after kidney transplantation. Am J Transplant. 2013; 13: 2653-2663. DOI: 10.1111/ajt.12425.
9. *Muirhead N., Zaltman J.S., Gill J.S. et al.* Hypercalcemia in renal transplant patients: prevalence and management in Canadian transplant practice. Clin Transplant. 2014; 28 (2): 161-165. DOI: 10.1111/ctr.12291.
10. *Wolf M., Weir M.R., Kopyt N. et al.* A prospective Cohort Study of mineral metabolism after kidney transplantation. Transplantation 2016; 100 (1): 184-193 DOI: 10.1097/TP.0000000000000823
11. *Alagoz S., Trabulus S.* Long-term evaluation of mineral metabolism after kidney transplantation. Transplant Proc 2019; 51 (7): 2330-2333. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.01.181.
12. *Sella S., Bonfante L., Fusaro M. et al.* Efficacy of weekly administration of cholecalciferol on parathyroid hormone in stable kidney-transplanted patients with CKD stage 1-3. Clin Chem Lab Med. 2020; 59 (2): 343-351. doi: 10.1515/cclm-2020-0282.
13. *Kettler B., Scheffner I., Bräsen J.H. et al.* Kidney graft survival of >25 years: a single center report including associated graft biopsy results. Transplant International 2019; 7: 9 p. DOI: 10.1111/tri.13469
14. *Araujo M.J.C.L.N., Ramalho J.A.M., Elias R.M. et al.* Persistent hyperparathyroidism as a risk factor for long-term graft failure: the need to discuss indication for parathyroidectomy. Surgery 2018; 163: 1144-1150. DOI: 10.1016/j.surg.2017.12.010

15. *Pihlstrom H., Dable D.O., Mjoen G. et al.* Increased risk of all-cause mortality and renal graft loss in stable renal transplant recipients with hyperparathyroidism. *Transplantation*. 2015; 99 (2): 351-359. DOI: 10.1097/tp.0000000000000583.
16. *Bleskestad I.H., Bergrem H., Leivestad T. et al.* Parathyroid hormone and clinical outcome in kidney transplant patients with optimal transplant function. *Clin Transplant* 2014; 28: 479-486. DOI: 10.1111/ctr12341
17. *Doi Y., Hamano T., Ichimaru N. et al.* Serum phosphate levels modify the impact of parathyroid hormone levels on renal outcomes in kidney transplant recipients. *Sci Rep*. 2020; 10 (1): 13766. doi: 10.1038/s41598-020-70709-4
18. *Андрусев А.М., Томила Н.А., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б.* Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2014-2018 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. *Нефрология и диализ* 2020; 22 (1 приложение): 1-71. DOI: 10.28996/2618-9801-2020-1 suppl-1-71.
- Andrusev A.M., Tomilina N.A., Peregudova N.G., Shinkarev M.B.* Renal replacement therapy for end stage renal disease in Russian Federation, 2014-2018. Russian National Renal replacement therapy registry report of Russian Public Organization of Nephrologists "Russian Dialysis Society". *Nephrology and Dialysis*, 2020; 22 (1 suppl): 1-71. DOI: 10.28996/2618-9801-2020-1 suppl-1-71. [In Russ, English abstract].
19. *Готье С.В., Халиков С.М.* Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году. XII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2020; 22 (2): 8-34. DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-8-34.
- Gautier S.V., Khomyakov S.M.* Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2019. 12th report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs* 2020; 22 (2): 8-34. (In Russ., English abstract) DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-8-34.
20. *Ветчинникова О.Н., Шестеро Е.В., Егорова Е.А.* Минерально-костные нарушения у реципиентов почечного трансплантата. *Нефрология* 2016; 20 (6): 49-56.
- Vetchinnikova O.N., Shestero E.V., Egorova E.A.* Mineral and Bone Disorder in Renal Transplant Recipients. *Nefrologiya = Russian journal of nephrology*. 2016; 20 (6): 49-56. [In Russ, English abstract].
21. *Ветчинникова О.Н., Иванова М.Ю.* Распространенность и факторы риска гиперпаратиреоза у пациентов после трансплантации почки: опыт одного центра. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2020; 22 (2): 63–71. DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-63-71.
- Vetchinnikova O.N., Ivanova M.Yu.* Prevalence and risk factors of post-kidney transplant hyperparathyroidism: a single-center study. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs* 2020; 22 (2): 63-71. (In Russ, English abstract) DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-63-71.
22. National kidney foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (Suppl. 3): S1 – S202.
23. *Нефрология. Клинические рекомендации / Под ред.: Е.М. Шилова, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловской. – М.: Издательство ГЭОТАР-Медиа, 2016: 687-709.*
- Nefrologiya. Klinicheskie rekomendacii / Pod red.: E.M. Shilova, A.V. Smirnova, N.L. Kozlovskoj. – M.: GEOTAR-Media; 2016: 687-709. (In Russ)*
24. *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group: 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 – S130. DOI: 10.1038/ki.2009.188.
25. *Evenepoel P.* Recovery versus persistence of disordered mineral metabolism in kidney transplant recipients. *Semin Nephrol* 2013; 33: 191-203. doi: 10.1016/j.semnephrol.2012.12.019.
26. *Isakov O., Ghinea R., Beckerman P. et al.* Early persistent hyperparathyroidism post-renal transplantation as a predictor of worse graft function and mortality after transplantation. *Clin Transplant*. 2020; 34(11): e14085. doi: 10.1111/ctr.14085.
27. *Perrin P., Kiener C., Javier R-M. et al.* Recent changes in chronic kidney disease-mineral and bone disorders, and associated fractures after kidney transplantation. *Transplantation* 2017; 101: 1897-1905. DOI: 10.1097/TP.0000000000001449
28. *García V., Sánchez-Agosta V., Agüera L. M. et al.* Influence of pre-kidney transplant secondary hyperparathyroidism on later evolution after renal transplantation. *Transplantation* 2018; 102: S535
29. *Korucu B., Tükiin A., Helvacı Ö. et al.* Vitamin D receptor polymorphisms and bone health after kidney transplantation. *Turk J Med Sci*. 2021; 51 (2): 802-812. DOI: 10.3906/sag-1911-156.
30. *Vanderstraeten K., De Pauw R., Knops N. et al.* Body mass index is associated with hyperparathyroidism in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Nephrol*. 2021; 36: 977-986. DOI: 10.1007/s00467-020-04796-w.
31. *Nakai K., Fujii H., Ishimura T. et al.* Incidence and risk factors of persistent hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2017; 49: 53-56.
32. *Golingan H., Samuels S.K., Camacho P. et al.* Management of hyperparathyroidism in kidney transplantation candidates: a need for consensus. *Endocrine Practice* 2020; 26 (3): 299-310. DOI: 10.4158/EP-2019-0392
33. *Meng C., Martins P., Frazão J., Pestana M.* Parathyroidectomy in persistent post-transplantation hyperparathyroidism: single-center experience. *Transplant Proc* 2017; 49 (4): 795-798. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.01.067.
34. *Callender G.G., Malinowski J., Javid M. et al.* Parathyroidectomy prior to kidney transplant decreases graft failure. *Surgery* 2014; 161 (1): 44-50. doi: 10.1016/j.surg.2016.10.003.
35. *Kirnap N.G., Kirnap M., Sayin B. et al.* Risk factors and treatment options for persistent hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2020; 52 (1): 157-161. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.11.020.
36. *Yamamoto T., Tominaga Y., Okada M. et al.* Characteristics of persistent hyperparathyroidism after renal transplantation. *World J Surg* 2016; 40 (3): 600-606. DOI 10.1007/s00268-015-3314-z
37. *Rastogi A., Bhatt N., Rossetti S., Beto J.* Management of hyperphosphatemia in end-stage renal disease: a new paradigm.

Journal of Renal Nutrition 2021; 31 (1): 21-34. Doi: 10.1053/j.jrn.2020.02.003

38. *Grethen E., McClintock R., Gupta C.E. et al.* Vitamin D and hyperparathyroidism in obesity J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 1320-132.

39. *Grethen E., Hill K.M., Jones R. et al.* Serum leptin, parathyroid hormone, 1,25-dihydroxyvitamin D, fibroblast growth factor 23, bone alkaline phosphatase, and sclerostin relationships in obesity. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 1655-1662. DOI: 10.1210/jc.2011-2280

40. *Mebrotra S., Sharma R.K., Patel M.R.* Vitamin D, 1,25-Dihydroxyvitamin D, FGF23 and graft function after renal transplantation. Indian J Nephrology 2019; 29: 242-247.

41. *Timalisina S., Sigdel M.R., Baniya S., Subedee S.* Status of vitamin D and parameters of calcium homeostasis in renal transplant recipients in Nepal: a cross sectional study. BMC Nephrol. 2018; 22; 19 (1): 290-295. DOI: 10.1186/s12882-018-1088-x.

42. *Maruyama Y., Taniguchi M., Kazama J.J. et al.* A higher serum alkaline phosphatase is associated with the incidence of hip fracture and mortality among patients receiving hemodialysis in Japan. Nephrol Dial Transplant 2014; 29 (8): 1532-1538. DOI: 10.1093/ndt/gfu055.

43. *Tan S.J., Cai M.M.* Is there a role for newer biomarkers in chronic kidney disease-mineral and bone disorder management? Nephrology (Carlton) 2017; 22 (suppl 2): 14-18. DOI: 10.1111/nep.13015.

Дата получения статьи: 14.06.2021

Дата принятия к печати: 26.07.2021

Submitted: 14.06.2021

Accepted: 26.07.2021